

**UNTERSUCHUNGEN ZUR BEURTEILUNG DER
FREISETZUNGSSTABILITÄT IN VITRO
BEI TABLETTENPRÄPARATEN**

THOMAS WIMMER

*Diss
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0018

UNTERSUCHUNGEN ZUR BEURTEILUNG DER
FREISETZUNGSSTABILITÄT IN VITRO BEI TABLETTENPRÄPARATEN

D I S S E R T A T I O N

der
Fakultät Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

THOMAS WIMMER
aus Darmstadt/Hessen

München 1985

1. Berichterstatter : Prof. Dr. K. Thoma
2. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Reimann

Tag der mündlichen Prüfung : 31.01.1986

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. K. Thoma,

danke ich für die Auswahl des Themas, die wissenschaftliche Anleitung sowie die wertvolle Förderung und Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>E i n f ü h r u n g</u>	11
Zum gegenwärtigen Stand der Freisetzungsstabilität von Tabletten	12
Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	18
B. <u>E r g e b n i s s e d e r U n t e r -</u> <u>s u c h u n g e n</u>	
I. Freisetzung und Freisetzungsstabilität schwer- löslicher Wirkstoffe aus Komprimaten bei Fertigarzneimitteln	19
1. Dexamethason	20
2.1 Prednisolon	26
2.2 Prednison	34
2.3 Bewertung der Ergebnisse	38
3.1 Chinidinsulfat	40
3.2 Griseofulvin	43
3.3 Hydrochlorothiazid	46
3.4 Isonikotinsäurehydrazid	50
3.5 Phenobarbital	53
3.6 Tolbutamid	57
3.7 Diskussion der Ergebnisse	60
II. Einflußfaktoren auf die Freisetzungsstabilität von schwerlöslichen Wirkstoffen aus Tabletten- und Dragéepräparaten	63
1. Einfluß von erhöhter Lagerungstemperatur	63
1.1 Prednisolon	63
1.2 Prednison	65
1.3 Chinidinsulfat	66
1.4 Hydrochlorothiazid	67
1.5 Isonikotinsäurehydrazid	69
1.6 Phenobarbital	71
1.7 Tolbutamid	72

2.	Einfluß der Luftfeuchte auf die Freisetzungsstabilität	74
2.1	Einfluß von niedriger Luftfeuchte	74
2.2	Einfluß von hoher Luftfeuchte	78
2.3	Einfluß des Packmaterials	82
2.4	Unterschiede der Bruchfestigkeit nach einer Lagerung über 24 Monate	84
3.	Einfluß von Filmüberzügen	87
4.	Diskussion der Ergebnisse	91
III.	Freisetzung und Freisetzungsstabilität schwerlöslicher Arzneistoffe in Abhängigkeit von Bestandteilen der Tablettenrezeptur	95
1.	Befunde bei Dexamethason-Tablettenrezepturen	96
1.1	Einflußnahme von Rezepturbestandteilen	98
1.2	Gegenüberstellung von Zerfalls- und Freisetzungsveränderungen	100
2.	Befunde bei Phenylbutazon-Tablettenrezepturen	101
2.1	Einfluß der Lagertemperatur	101
2.2	Einfluß erhöhter Luftfeuchte	105
3.	Diskussion der Ergebnisse	110
IV.	Untersuchungen zur Bewertung von Freisetzungsergebnissen	112
1.	Reproduzierbarkeit von Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit bei manueller und automatischer Probenentnahme	113
1.1	Manuelle Probenentnahme	113
1.2	Automatische Probenentnahme	114
1.3	Diskussion der Ergebnisse	116
2.	Untersuchungen an den Kalibrierungstabletten der USP	118
2.1	Ergebnisse der Untersuchungen	119
2.2	Diskussion der Ergebnisse	122

3.	Untersuchungen zur Auswertung und Interpretation von Freisetzungsergebnissen	124
3.1	Programme zur statistischen Auswertung	125
3.2	Programme zur Darstellung und Interpretation von Freisetzungsergebnissen	129
3.3	Diskussion der Ergebnisse	133

V.	Untersuchungen der Anwendungsmöglichkeiten automatisierter Sechsfach-Dissolutionapparaturen	135
1.	Vergleich der verwendeten Apparaturen	135
2.	Vergleich von Paddle- und Drehkorbchenmethode	139
3.	Vergleichende Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit von Tabletten-, Dragée- und Kapselpräparaten	146
4.	Diskussion der Ergebnisse	151

C. Experimenteller Teil

I.	Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit mit Hilfe einer Einzel-Apparatur	152
1.	Geräte und Materialien	152
2.	Durchführung der Bestimmungen	152
3.	Spektralfotometrische Bestimmungen	153

II.	Hochdruckflüssigkeitschromatographische Untersuchung der Dexamethason-Tablettenpräparate	154
1.	Geräte und Materialien	154
2.	Chromatographische Bedingungen	154
3.	Probenaufbereitung und Durchführung der Bestimmungen	154

III.	Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit mit Hilfe von automatischen Sechsfach Apparaturen	155
1.	Geräte und Materialien	155
2.	Spektralfotometrische Bestimmungen	157
3.	Versuchsdurchführung	164

IV.	Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen . . .	165
1.	Bestimmung von Zerfallszeit und Säurere-	
	sistenz	165
1.1	Geräte und Materialien	165
1.2	Durchführung der Bestimmungen	165
2.	Bestimmung der Bruchfestigkeit	166
2.1	Geräte	166
2.2	Durchführung der Bestimmungen	166
V.	Einlagerungen von Fertigarzneimittel und	
	Rezepturen	169
1.	Geräte und Materialien	169
2.	Lagerungsbedingungen	169
3.	Lagerung in Folienbeuteln	170
VI.	Untersuchung handelsüblicher Tabletten und Dragée-	
	präparate auf verwendete Hilfsstoffe	170
1.	Geräte und Materialien	170
2.	Untersuchung auf Stärken	172
3.	Untersuchung auf Fettsäuren in Schmier-	
	mitteln	172
3.1	Chromatographische Bedingungen	172
3.2	Versuchsdurchführung	173
4.	Untersuchung auf Zucker	174
4.1	Chromatographische Bedingungen	174
4.2	Versuchsdurchführung	174
5.	Infrarot-Analytik	176
VII.	Statistische Auswertung von Meßergebnissen der Lö-	
	sungsgeschwindigkeitsuntersuchungen	177
1.	Geräte	177
2.	Ergebnisprotokolle und Programmlistings . .	177
D.	<u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	184
E.	<u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	188

A. E i n f ü h r u n g

Unterschiedliche Freisetzung von Arzneistoffen aus Komprimaten stellt neben chemischer Instabilität eine der Hauptursachen von Qualitätsunterschieden bei Tablettenpräparaten dar. Dies besitzt für die Wirkstoffe besondere Bedeutung, bei denen die Absorption von der Lösungsrate der Zubereitungen abhängig ist (1, 2).

Zur Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit von Tabletten, Dragées und Kapseln gilt der Dissolution-Test, der seit 1970 mit der USP XVIII (3) für die Vereinigten Staaten verbindlich wurde, als Standardmethode.

Während in der USP XVIII die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit für 13 Tablettenpräparate mit Problemарzneistoffen eingeführt wurde, sind in der USP XXI (4) inzwischen in mehr als 400 Monographien derartige Bestimmungen vorgeschrieben. Darin wird die Zielsetzung des US-Pharmacopeial Forum ersichtlich, für alle beschriebenen Tabletten- und Kapselpräparate die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit einzuführen (5).

Während die Lösungsgeschwindigkeit von Handelspräparaten ebenso wie die chemische Stabilität von Arzneistoffen in Tablettenpräparaten in der Zwischenzeit häufig untersucht worden ist, wurde der Untersuchung der Stabilität der pharmazeutischen Verfügbarkeit der Zubereitungen weit weniger Aufmerksamkeit gewidmet.

Eine systematische Untersuchung dieser Stabilität der Verfügbarkeit erscheint deshalb als besonders wichtig, da bisher jeweils nur über spezielle Gesichtspunkte berichtet wurde.

Die folgende Übersicht soll den gegenwärtigen Stand der Literatur darlegen:

Zum gegenwärtigen Kenntnisstand der Freisetzungsstabilität von Tabletten

Die Stabilität der Freisetzung bei Tablettenpräparaten kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden. Neben einer Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit nach Lagerung durch Veränderungen an Wirk- oder Hilfsstoffen sind zusätzlich Einflußnahmen durch erhöhte Temperaturen und Luftfeuchten in Betracht zu ziehen.

Einfluß von Wirkstoffen

Bei Wirkstoffen muß im Prinzip der Einfluß von Modifikationsübergängen als Ursache möglicher Veränderungen der Freisetzungsstabilität berücksichtigt werden. So besitzen beispielsweise 36% der kristallinen, organischen Substanzen des Europäischen Arzneibuches, die chemisch eindeutig definiert sind, polymorphes Verhalten. Unter Berücksichtigung der Hydrate können bei 64% dieser offizinellen Pharmaka zumindest zwei Kristallformen nachgewiesen werden (6).

Von einer größeren Anzahl von Arzneistoffen sind mehrere Modifikationen mit in der Regel deutlich unterschiedlichem Lösungsverhalten bekannt (7, 8, 9, 10).

Trotz dieser zahlreichen Einflußmöglichkeiten wurden Veränderungen der Modifikation bei Wirkstoffen (11, 12, 13) bisher nicht in ihrer Auswirkung auf die Lösungsgeschwindigkeit nach einer Lagerung untersucht.

Mit zeitabhängigen Veränderungen der Freisetzung kann unter Umständen auch bei Schmelzeinbettungen von Wirkstoffen gerechnet werden. So ergaben sich bei Tabletten mit Indomethacin/Polyethylenglykol 6000 Schmelzeinbettungen nach einer Lagerung über 50 Wochen bei 25°C, 35°C und 45°C sowie bei 25°C, 75% relativer Feuchte stärker schwankende Werte der Freisetzung als bei durch herkömmliche Granulation aus den gleichen Bestandteilen hergestellten.

So wurden insbesondere bei stark erhöhter Temperatur und Feuchte Freisetzungsinstabilitäten nachgewiesen (14).

Einfluß von Hilfsstoffen

Die bisher in der Literatur beschriebenen Befunde lassen noch kein klares Bild der Auswirkungen unterschiedlicher Hilfsstoffe erkennen.

1. Bindemittel

Eine bei Salicylsäuretablets einen Tag nach der Herstellung festgestellte Zunahme der Tablettenhärte führte zu keiner Veränderung im Freisetzungsverhalten. Anwendung fanden dabei Bindemittel wie Stärke, Gummi arabicum, Gelatine, Methylcellulosederivate und Polyvinylpyrrolidon (15). Lagerung von Hydrochlorothiazid-Tablets bei 20°C über ein Jahr, bei 37°C und 50°C über vier Wochen, sowie bei 80°C über 14 Tage ergab für Gummi arabicum stärker schwankende Werte der Freisetzung als bei Verwendung von Polyvinylpyrrolidon oder Stärke (16).

Einflußnahmen bei Bindemitteln waren bei zusätzlicher Belastung durch erhöhte Luftfeuchte nachweisbar.

Während Phenobarbital-Tablets bei Verwendung unterschiedlicher Bindemittel nach einer Lagerung über 16 Tage bei 55°C keine Freisetzungsinstabilität aufwiesen, zeigten die gleichen Zubereitungen, bei 25°C und 98% relativer Feuchte 30 Tage aufbewahrt, eine deutliche Freisetzungsinstabilität (17).

Bei Phenindiontablets wurden ebenfalls unter dem Einfluß erhöhter Luftfeuchtigkeit Verschlechterungen der Freisetzung in Abhängigkeit von verwendeten Bindemitteln gefunden. Nach 8 Wochen Lagerung bei 25°C, 85% relativer Feuchte wurden Stärke und Polyvinylpyrrolidon als ungeeignet eingestuft. Tablets mit Gummi arabicum wiesen demgegenüber geringere Freisetzungsinstabilitäten auf (18, 19).

Bei Prednisolon-Tablets mit Gelatine als Bindemittel wurden bei Lagerung bei 25°C, 80% und 90% relativer Feuchte, bei 40°C, 50% bis 90% relativer Feuchte sowie bei 50°C, 50% relativer Feuchte nach 56 Tagen Verschlechterungen im Freisetzungsverhalten beobachtet (20, 21).

2.2 Füllmittel

Bei Untersuchungen zur Freisetzungstabilität von Prednison-Kalibrierungstabletten der USP wurde eine gefundene Verschlechterung der Freisetzung auf den Einfluß von Laktose in der Zubereitung zurückgeführt. Erfolgte eine Aufbewahrung der Tabletten offen bei 20°C, 75% relativer Feuchte und 40°C, 85% relativer Feuchte, so kam es bei 40°C bereits nach einer Woche zu einem völligen Verlust der Loseigenschaften. Bei der Lagerung bei 20°C hingegen konnte nach 24 Wochen noch annähernd die gleiche Freisetzung wie bei der Eingangsbestimmung beobachtet werden (22).

3. Zerfallshilfsstoffe

Untersuchungen über Zerfallshilfsstoffe wie Kartoffelstärke, Maisstärke, Natriumdioctylsulfosuccinat und Veegum® in Tablettenpräparaten mit Phenindion als Wirkstoff, erbrachten bei einer Lagerung bei 25°C und 98% relativer Feuchte über einen Zeitraum von acht Wochen differierende Ergebnisse. So konnte bei Veegum® kein, bei Kartoffelstärke und Natriumdioctylsulfosuccinat ein geringfügig stabilisierender Einfluß festgestellt werden. Der Zusatz von Maisstärke verschlechterte die Freisetzung (18, 19).

Eine Reihe von Arbeiten beschäftigte sich mit dem Einfluß verschiedener Zerfallshilfsstoffe auf die Stabilität der Freisetzung aus Calciumhydrogenphosphat-Tabletten.

Bei direkt verpreßten Tabletten mit Sulfadiazin, Phenacetin und Phenazon wurde ein unterschiedliches Verhalten nach Lagerung bei Raumtemperatur in Abhängigkeit von Zerfallsförderern beobachtet. Bei Verwendung von Emcompress® und Emdex® als Hilfsstoffe konnten Abnahmen der Lösungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von eingesetzter Formaldehydgelatine, Weizenstärke und Formaldehydcasein beobachtet werden. Dabei traten Veränderungen insbesondere bei Verwendung von Formaldehydcasein auf (23, 24).

Einfluß von Polyvinylpyrrolidon, einem Alginatderivat und Natriumcarboxymethylstärke auf eine Veränderung der Lö-

sungsgeschwindigkeit nach Lagerung wurde mit Hilfe einer Indikatorsubstanz (Naphtholrot) überprüft.

Eine Aufbewahrung bei 23°C und 45°C, 75% relativer Feuchte sowie 65°C, 40% relativer Feuchte über 30 Tage ergab verschiedene Befunde. So kam es bei Verwendung von Natriumcarboxymethylstärke nur bei 65°C zu einer signifikanten Verschlechterung der Dissolutioneffizienz. Bei Verwendung von Polyvinylpyrrolidon wurde bei Lagerung bei 23°C eine Abnahme beobachtet (25).

Bei naproxenhaltigen Tabletten, welche Calciumhydrogenphosphat und Stärke enthielten, und 14 Wochen bei 23°C, 44% bzw. 93% relativer Feuchte aufbewahrt wurden, konnte ebenfalls eine Freisetzungsinstabilität nachgewiesen werden (26).

Untersuchungen an Präparaten des Handels

In Zusammenhang mit nordamerikanischen Dispensiergewohnheiten wurde eine Untersuchung der Freisetzungsstabilität von 30 Chargen Amitryptilin·HCl-, Digoxin-, Hydrochlorothiazid- und Tolbutamid-Tabletten durchgeführt. Die in Dispensiermaschinen von Krankenhäusern gelagerten Tablettenpräparate wurden bis zu 46 Tagen bei Temperaturen zwischen 22,6°C und 26,1°C aufbewahrt. Dabei konnten keine Unterschiede zu Tabletten gleicher Chargen, in der Originalverpackung gelagert, festgestellt werden (27).

Bei Prednisontabletten, welche einem Schaukeltest über 12 Stunden bei 30°C, 90% relativer Feuchte abwechselnd mit 12 Stunden bei Raumtemperatur über vier Wochen ausgesetzt wurden, kam es zu keiner Freisetzungsinstabilität. Bei ebenfalls untersuchten, überzogenen Zubereitungen mit verschiedenen Wirkstoffen trat hingegen unter gleichen Bedingungen eine deutliche Instabilität der Verfügbarkeit in vitro auf (28).

Erhöhte Luftfeuchte führte bei eingelagerten Tablettenpräparaten häufig zu stabilitätsmindernden Einflüssen.

So konnte beispielsweise an zwei Tolbutamid-Tablettenchargen, welche bei 25°C relativen Feuchten von 49%, 66%, 80% und 100% für 16 Wochen ausgesetzt waren, bereits nach einem Monat bei 49% relativer Feuchte eine Halbierung der nach 45 Minuten freigesetzten Arzneistoffmenge nachgewiesen werden. Bei 100% relativer Feuchte trat kein Zerfall der Tabletten mehr ein. Eine Wirkstofffreigabe erfolgte nur noch durch Diffusion (29).

Auch bei Sulfathiazol-Tablettenpräparaten (30) und Phenytoin-Tablettenpräparaten (31) waren unter dem Einfluß erhöhter Lagerungstemperatur und Luftfeuchte Veränderungen im Freisetungsverhalten beobachtet worden.

Freisetzungsstabilität und Verpackung

Einen ausgeprägten Einfluß auf die Stabilität handelsüblicher Tabletten kann das verwendete Packmaterial ausüben. In der Regel erfolgten Untersuchungen der Freisetzungsstabilität bei erhöhten Feuchten jedoch ohne Berücksichtigung von Packmaterialien.

Es konnten in verschiedenen Fällen bei Tabletten, überzogenen Komprimaten (32, 33) und Kapseln (34) Verschlechterungen der Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom verwendeten Packmaterial festgestellt werden.

Die bei Tabletten erhaltenen Befunde ließen erkennen, daß in Abhängigkeit von der Wasserdampfdurchlässigkeit, insbesondere bei relativen Feuchten größer 75%, Instabilitäten der Freisetzung auftreten können (20, 22).

Auswirkungen von Freisetzungsinstabilität in vitro auf die
Verfügbarkeit in vivo

Überprüfungen von Freisetzungsinstabilitäten in vitro auf ihre Auswirkung auf die Verfügbarkeit in vivo wurden bisher nur an Kapseln beschrieben (35, 36).

Die bei Digoxin-Weichgelatine-kapseln und bei Hartgelatine-steck-kapseln mit makrokristallinem Nitrofurantoin in Abhängigkeit von erhöhter Lagerungstemperatur und Luftfeuchte nachweisbare Freisetzungsinstabilität führte zu einem verzögerten Wirkungseintritt. Veränderungen der Fläche unter der Plasmakurve bzw. der ausgeschiedenen Menge an Arzneistoff waren jedoch nicht nachweisbar.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte insbesondere überprüft werden, in welchem Umfang Freisetzungsinstabilitäten bei Tabletten mit problematischen Wirkstoffen in Abhängigkeit von Lagerzeit und Lagerungsbedingungen auftreten können.

Dazu war es notwendig an Hand einer möglichst großen Anzahl von Tablettenpräparaten mit unterschiedlichen Arzneistoffen Auftreten und Art von Veränderungen des Freisetzungsverhaltens nach einer Lagerung unter praxisnahen Bedingungen über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Berücksichtigt wurden nur Monopräparate, da in der Regel nur von diesen eine definierte Freisetzung gefordert wird.

Weiterhin sollten Einflußfaktoren der Lagerung, insbesondere erhöhte Luftfeuchte und erhöhte Temperatur, in ihrer Wirkung auf die Stabilität der pharmazeutischen Verfügbarkeit beurteilt werden.

Da Ursachen für solche Veränderungen auch in den Bestandteilen von Tablettenrezepturen zu suchen sind, sollte der Einfluß von Hilfsstoffen überprüft werden. Neben der Bestimmung einzelner Rezepturbestandteile bei Handelspräparaten wurden Rezepturen mit bekannter Zusammensetzung untersucht.

Dabei fand einheitlich die Paddlemethode des Dissolution-Tests Verwendung. Zusätzlich wurde eine neue Sechsfachapparatur zur Bestimmung von Freisetzungsprofilen auf ihre Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit überprüft.

Da in der vorliegenden Arbeit etwa 500 Freisetzungsversuche zur Bewertung herangezogen wurden, war es erforderlich, statistischen Auswertungen der Ergebnisse mit Hilfe von Rechnerprogrammen vorzunehmen.

Um zur Darlegung der Befunde auf eine zu große Anzahl von Lösungsgeschwindigkeitskurven verzichten zu können, sollte der Versuch unternommen werden, lagerungsbedingte Veränderungen des Lösungsverhaltens in einfach vergleichbare Zahlenwerte umzusetzen. Die Auswertung erfolgte deshalb mit Hilfe der relativen Dissolutioneffizienz.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Freisetzung und Freisetzungstabilität schwerlöslicher Wirkstoffe aus Komprimaten bei Fertigarzneimitteln

Als pharmazeutisches Qualitätskriterium von Tablettenpräparaten mit schwerlöslichen Wirkstoffen, besitzt die Lösungsgeschwindigkeit besondere Bedeutung.

Obwohl in diesem Zusammenhang zahlreiche Einflußfaktoren in den letzten Jahren eingehend untersucht wurden, besteht eine deutliche Informationslücke im Bereich der Einflüsse, die von den Lagerbedingungen und der Lagerzeit ausgehen. So wurde die Veränderung der Freisetzungseigenschaften in einigen Fällen nur ergänzend zu anderen Untersuchungen beobachtet (17, 29, 37).

Das Freisetzungsverhalten wurde beispielsweise während einer kurzen Lagerzeit untersucht (27, 30) und dabei vielfach erhöhte Temperaturen (16, 25) und erhöhte Luftfeuchten (19, 22) als weitere Belastungsfaktoren gewählt. Langzeituntersuchungen unter praxisnahen Bedingungen in der Originalverpackung waren dagegen praktisch nicht zu finden.

Handelspräparate wurden zwar in bereits gelagertem Zustand untersucht, fehlende Eingangswerte erlaubten hier aber keine Aussage über physikalisch bedingte Veränderungen im Freisetzungsprofil (38).

In der vorliegenden Arbeit sollten deshalb durch systematische Untersuchungen aussagekräftige Informationen über Art und Häufigkeit von Freisetzungsinstabilitäten gewonnen werden.

Berücksichtigt wurden dabei Monopräparate des deutschen und ausländischen Arzneimittelmarktes, die folgende Problemарzneistoffe enthielten:

Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Chinidinsulfat, Griseofulvin, Hydrochlorothiazid, Isonikotinsäurehydrazid, Phenylethylbarbitursäure und Tolbutamid.

Um praxisübliche Lagerbedingungen zu schaffen, wurden die Zubereitungen in der Originalverpackung bei 20°C ohne Normierung der Luftfeuchte eingelagert.

1. Dexamethason

An Dexamethason-Handelspräparaten, deren Lösungsgeschwindigkeit nach Bezug vom Hersteller bereits bestimmt worden war (39), wurde eine Überprüfung nach einer Lagerung von 57 Monaten bei 20°C durchgeführt.

Die Wahl der Bedingungen der Versuche entsprach mit 450 ml (0,5 mg Arzneistoff) und 900 ml (1 mg bzw. 1,5 mg Arzneistoff) Wasser sowie dem Drehkörbchen mit 100 Upm in etwa den Angaben der USP XIX für andere Corticoide (Prednison, Prednisolon).

Es wurden drei 0,5 mg haltige (A, B, C), ein 1 mg haltiges (D) und drei 1,5 mg haltige (E, F, G) Zubereitungen untersucht.

Veränderungen im Freisetzungsprofil wurden bei den Präparaten C, D, E und F festgestellt (Abb. 1). Die anderen untersuchten Zubereitungen waren als stabil zu bezeichnen. Da die Lagerzeit von 57 Monaten für das relativ instabile Dexamethason sehr lang war, wurden vergleichende Gehaltsbestimmungen mit Hilfe der Spektralfotometrie und der HPLC durchgeführt (Tab. 1).

Durch diese Untersuchungen war eine Entscheidung darüber möglich, ob die eingetretene Veränderung der Freisetzung auf eine physikalische Instabilität der Wirkstofffreigabe oder auf eine chemische Instabilität des Wirkstoffes zurückzuführen war.

Es zeigte sich, daß es bei den Präparaten C und D zu einer starken, bei Präparat G zu einer geringfügigen Abnahme an Arzneistoff gekommen war.

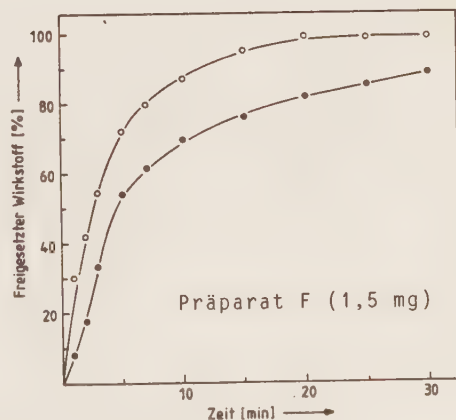
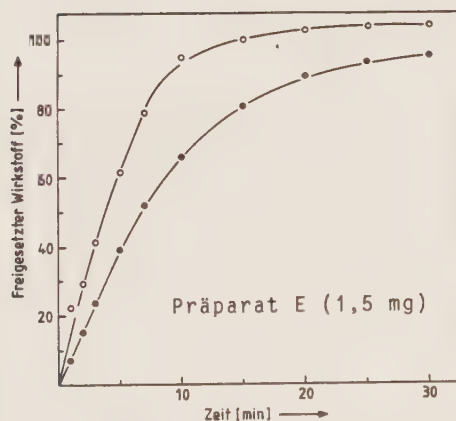
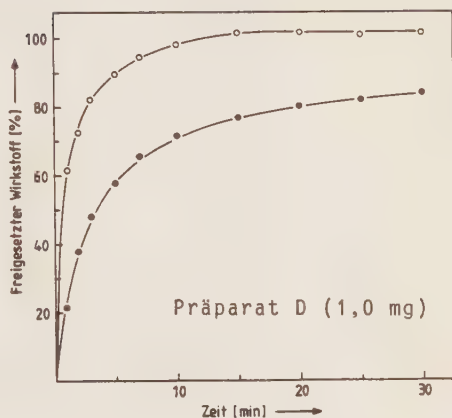
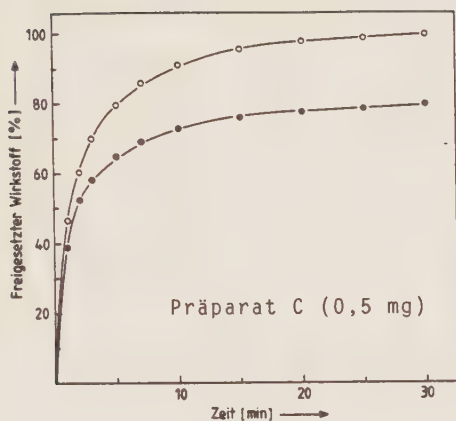


Abb. 1 Veränderungen der Freisetzung bei vier handelsüblichen Dexamethason-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit

- ○ - Eingangsbestimmung
- ● - 57 Monate Lagerung bei 20°C

Präparat	Gehalt	
	Fotometrie	HPLC
A	105,0%	100,3%
C	82,7%	81,0%
D	88,6%	81,2%
E	97,5%	97,7%
F	100,0%	97,7%
G	95,7%	94,8%

Tab. 1 Gehaltsbestimmung von sechs Dexamethason-Handelspräparaten nach einer Lagerung über 57 Monate bei 20°C.

Untersucht man die Freisetzungsstabilität nach den Kriterien der USP, so zeigt sich, daß damit keine ausreichenden Aussagen für diesen Arzneistoff zu machen sind.

Geht man von einer nach 20 Minuten erforderlichen Freisetzung von 65%⁺⁾ aus, so erreichten nach 57 Monaten sechs von sieben Präparaten diesen Wert.

Nur Präparat A lag ebenso wie bei der Eingangsuntersuchung eindeutig schlechter (Tab. 2).

⁺⁾ Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung war in der USP noch keine Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit für Dexamethason-Tablettenpräparate aufgenommen. Der Zahlenwert 65% geht auf die damaligen Anforderungen für andere Corticoid-Tablettenpräparate zurück.

Präparat	Freisetzung (in %)	
	Eingangswert	57 Monate
A	47,0	44,9
B	102,8+)	98,9+)
C	97,8+)	77,4+)
D	102,4+)	80,1+)
E	98,8+)	89,2+)
F	98,7+)	81,6+)
G	74,7	71,0+)

Tab. 2 Freisetzung von Dexamethason aus Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Prüfzeit 30 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)
+) Freigesetzter Arzneistoff bei allen sechs Werten größer 65%

Bessere Aussagen ermöglicht dagegen die Dissolutioneffizienz der einzelnen Präparate.

Die Dissolutioneffizienz stellt die Fläche unter der Freisetzungskurve bis zu einer bestimmten Meßzeit t (A) dar, ausgedrückt als Prozentsatz der maximal möglichen Freisetzung in der gleichen Zeit. Die maximal mögliche Freisetzung ergibt sich als Summe der Fläche unter der Kurve (A) und der Fläche über der Kurve (B) (Abb. 2).

Mathematisch kann dieser Sachverhalt durch die folgende Gleichung wiedergegeben werden (40, 41).

$$\text{Dissolutioneffizienz (D.E.)} = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100\%$$

Die maximal mögliche Freisetzung ist vom Gehalt der Zubereitung abhängig. Daher besteht in der Regel ein Unterschied zwischen der absoluten Dissolutioneffizienz, bezogen auf den deklarierten Gehalt, und der relativen Dissolutioneffizienz, bezogen auf den experimentell gefundenen Gehalt an Arzneistoff.

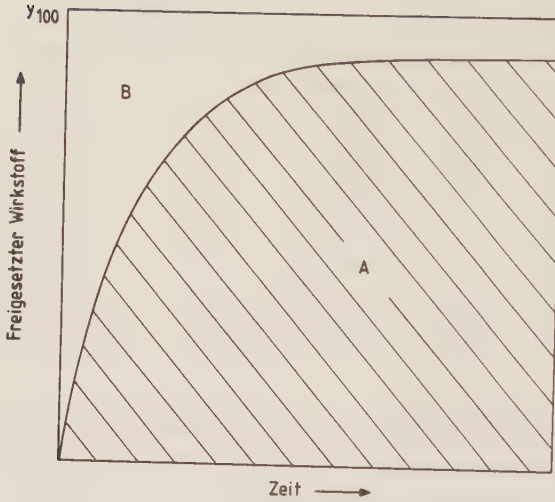


Abb. 2 Freisetzungskurve eines Tablettenpräparates

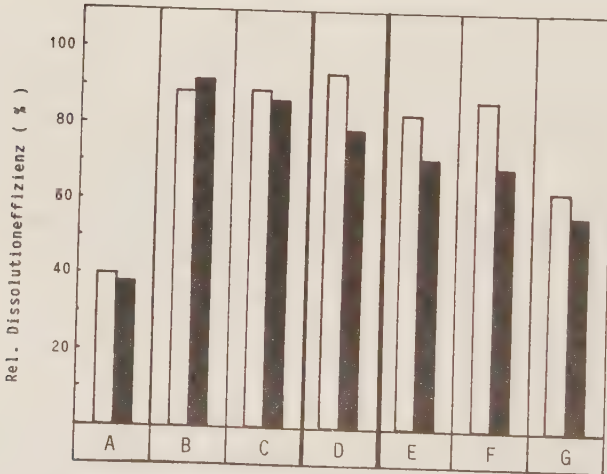


Abb. 3 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz von sieben handelsüblichen Dexamethason-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 30 Minuten)

□ Eingangsbestimmung
■ 57 Monate Lagerung bei 20°C

So zeigt Präparat C bei der Darstellung der relativen Dissolutionseffizienz keine physikalische Instabilität mehr, während diese bei den Präparaten D, E und F noch deutlich ausgeprägt ist (Abb. 3).

Diskussion der Ergebnisse

Bei sieben über 57 Monate bei 20°C gelagerten, handelsüblichen Dexamethason-Tablettenpräparaten, zeigen vier eine Veränderung der Freisetzung. Setzt man jedoch Gehalt und gefundene Freisetzung in Beziehung zueinander, so weisen nur noch die Präparate E und F eine Verschlechterung von 13% bzw. 18% der relativen Dissolutionseffizienz auf. Bei Präparat F konnte, bei doppelt logarithmischer Darstellung, zudem eine Veränderung zu einem biphasischen Verlauf mit einem Wendepunkt nach etwa 5 Minuten beobachtet werden (Abb. 4).

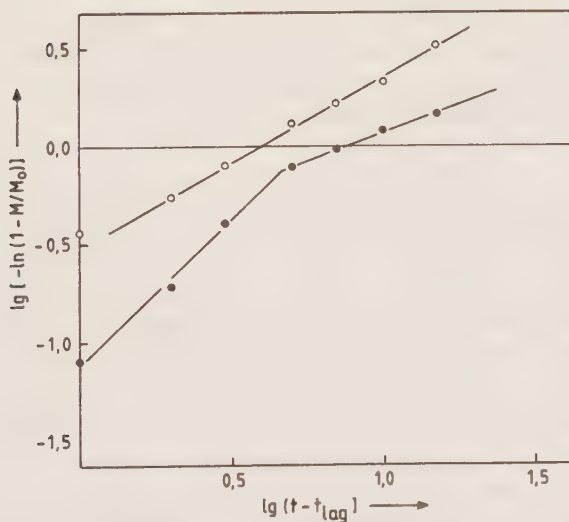


Abb. 4 Nachweis der Freisetzungsinstabilität bei Dexamethason Handelspräparat F

- ○ - Eingangsbestimmung
- ● - 57 Monate bei 20°C

Bei Präparat D dagegen geht eine Verschlechterung der Freisetzung von 14% der relativen Dissolutioneffizienz auf eine Freisetzungsinstabilität zurück, während 10% auf der zeitweilig aufgetretenen Zersetzung beruhen. Präparat C weist keine Freisetzungsinstabilität auf. Hier war, wie die relative Dissolutioneffizienz deutlich zeigte, nur die eingetretene chemische Zersetzung Ursache für das verminderte Freisetzungsprofil.

Damit war nur bei zwei Präparaten eine echte Freisetzungsinstabilität festzustellen. Vergleichbare Gehaltsschwankungen und Mindergehalte wurden auch bei neueren Dexamethason-Handelspräparaten festgestellt (42). Dexamethason weist eine Bioverfügbarkeit von über 90% auf, wobei maximale Plasmaspiegel bereits nach ein bis zwei Stunden erreicht werden (43). Ob die gefundenen Veränderungen der Freisetzungsgeschwindigkeit einen Einfluß auf die biologische Verfügbarkeit und therapeutische Wirksamkeit bedingen, kann ohne Untersuchungen in vivo nicht entschieden werden.

Wie die Befunde bei Dexamethason-Tabletten zeigen, muß bei Freisetzungsmängeln chemisch instabiler Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von der Lagerzeit zu beobachten sind, sowohl mit physikalischen als auch mit chemischen Ursachen der Verfügbarkeitsänderungen gerechnet werden.

2.1 Prednisolon

Es wurden 12 Prednisolon-Präparate des deutschen Arzneimittelmarktes untersucht. Zehn der Zubereitungen (B bis L) enthielten 5 mg, je eines 2 mg (A) und 20 mg (M) Arzneistoff. Nur die Hälfte, nämlich die Präparate B, C, E, H, K und L, entsprach bei der Eingangsbestimmung den zu diesem Zeitpunkt gültigen Anforderungen der USP XX, Supplement 2a. Bei der Untersuchung von sechs Prüfeinheiten wurde dort eine Freisetzung von mindestens 75% nach 30 Minuten gefordert (Tab. 3).

Präparat	Freisetzung (in %)			
	Lagerzeit in Monaten			
	0	6	12	24
A	66,8	61,6	69,5	67,4
B	95,5+)	96,7+)	95,4+)	96,0+)
C	90,2+)	88,3+)	89,5+)	91,8+)
D	52,5	40,2	52,7	54,5
E	89,4+)	75,4	85,8+)	81,5
F	52,9	57,0	65,5	62,7
G	80,7	76,3	59,5	66,3
H	98,5+)	96,0+)	99,5+)	93,0+)
I	21,6	84,9	79,9	81,2+)
K	91,5+)	91,0+)	94,7+)	87,0+)
L	88,5+)	88,0+)	88,7+)	87,0+)
M	8,0	7,5	8,4	7,9

Tab. 3 Freisetzung von Prednisolon aus Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Prüfzeit 30 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)
+) Freigesetzter Arzneistoff bei allen sechs Werten größer 75%

Bei diesen Präparaten wurde in der Regel auch eine etwas bessere Einheitlichkeit der Einzelwerte gefunden.

Nicht so bei den anderen sechs Zubereitungen. Hier konnten vor allem bei den Präparaten A, D, F und I erhebliche Schwankungen beobachtet werden, die eine zusätzliche Beeinträchtigung der pharmazeutischen Verfügbarkeit mit sich brachten (Abb. 5, 6, 7).

Bei Präparat M wurde bei der Eingangsbestimmung nur eine geringe Freisetzung festgestellt. So gingen bei dieser Zubereitung innerhalb der ersten halben Stunde weniger als 10% der deklarierten Arzneistoffmenge in Lösung. Dabei quollen die Tabletten nur auf, zerfielen aber nicht, sondern behielten ihre Form nahezu vollständig bei. Die Berechnung der relativen Dissolutioneffizienz nach 60 Minuten Meßzeit ergab ebenfalls Werte kleiner 10%.

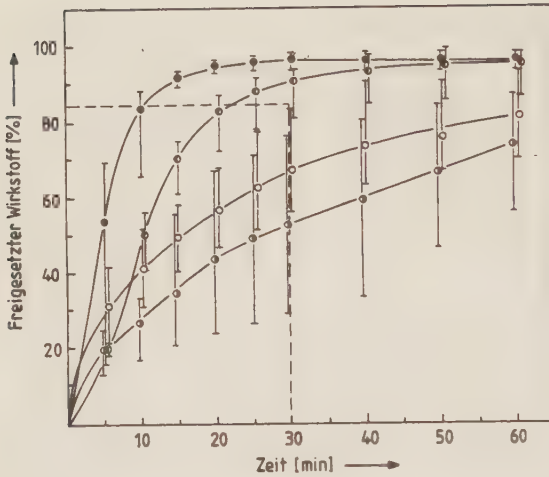


Abb. 5 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von 12 handelsüblichen Prednisolon-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

- ○ - Präparat A
- ● - Präparat B
- ● - Präparat C
- ◐ - Präparat D

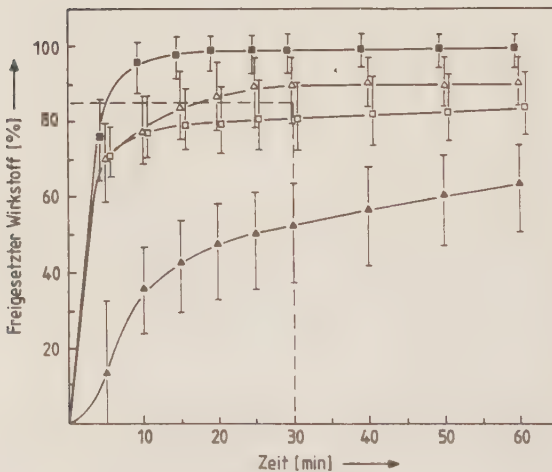


Abb. 6 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von 12 handelsüblichen Prednisolon-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

- △ - Präparat E
- ▲ - Präparat F
- □ - Präparat G
- ■ - Präparat H

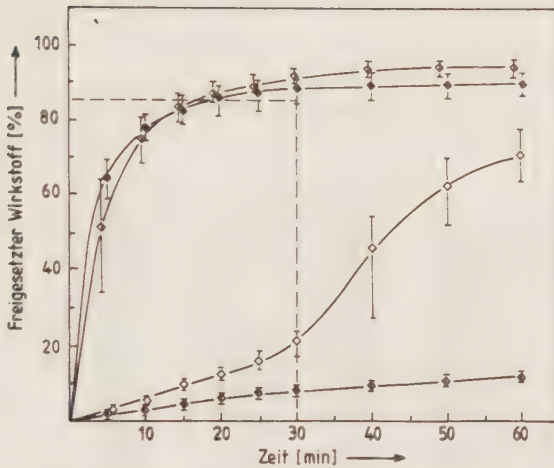


Abb. 7 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von 12 handelsüblichen Prednisolon-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

-◇-	Präparat I	-◆-	Präparat L
-◇-	Präparat K	-◆-	Präparat M

Veränderungen des Freisetungsverhaltens nach einer Lagerung über 24 Monate bei 20°C waren aus einer Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz ersichtlich (Abb. 8, 9). So zeigten von den sechs der USP entsprechenden Zubereitungen fünf (B, C, H, K und L) eine stabile Freisetzung. Präparat M, das schlechte Freisetzungseigenschaften gezeigt hatte, war bei der Lagerung stabil. Bleibende Veränderungen konnten bei den Präparaten F, G und I gefunden werden. Von den der USP bei der Eingangsbestimmung entsprechenden Zubereitungen wurde nur bei Präparat E eine Verschlechterung des Freisetzungsprofils festgestellt. Die Zubereitung entsprach im 6- und 24-Monatswert nicht mehr den Anforderungen des Arzneibuches. Um diese Veränderung auch statistisch absichern zu können, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Signifikant war nur der Unterschied der Freisetzung nach 20

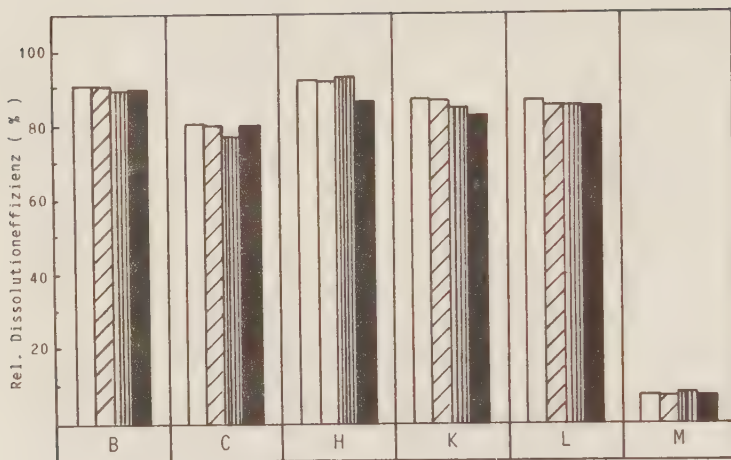


Abb. 8 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz von 12 handelsüblichen Prednisolon-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

Lagerungsstabile Zubereitungen

- | | |
|--------------------|--------------------|
| Eingangsbestimmung | 12 Monate Lagerung |
| 6 Monate Lagerung | 24 Monate Lagerung |

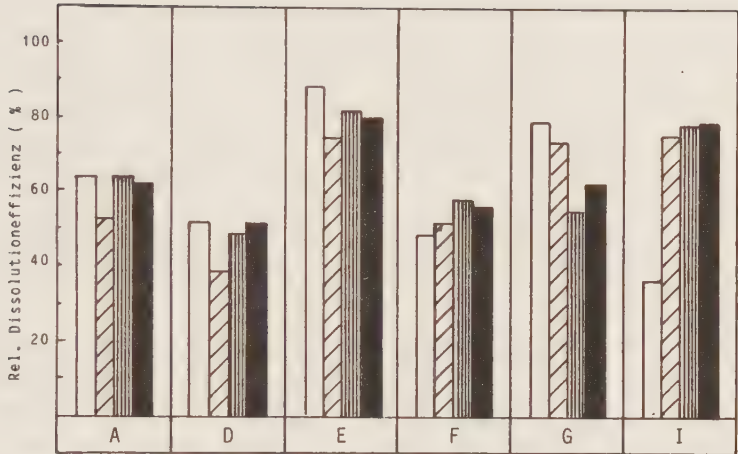


Abb. 9 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz
von 12 handelsüblichen Prednisolon-Tabletten-
präparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit
(Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungs-
temperatur 20°C)

Lagerungsinstabile Zubereitungen

□ Eingangsbestimmung	▨ 12 Monate Lagerung
▧ 6 Monate Lagerung	■ 24 Monate Lagerung

Minuten zwischen Eingangsbestimmung und dem Wert nach sechs Monaten Lagerung. Alle anderen gefundenen Unterschiede waren entweder nicht signifikant oder die Streuung der Werte ermöglichte keine Auswertung mehr.

Von den Zubereitungen, die den Anforderungen der USP beim Eingangswert nicht entsprochen hatten, zeigten die Präparate A und D eine Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz um etwa 12%. Die Varianzanalyse konnte diese Veränderungen aber weder für Zubereitung A noch für D innerhalb der ersten Stunde der Freisetzung sichern, da die Schwankungen der Einzelwerte zu groß waren.

Zudem entsprach die nach 12 und 24 Monaten Lagerung gefundene Dissolutioneffizienz praktisch wieder der des Eingangswertes.

Bei Präparat F war eine geringfügige, bei Präparat I dagegen eine starke Verbesserung des Freisetzungssprofils festzustellen (Abb. 10), während es bei Präparat G zu einer Verschlechterung der Freisetzung kam. Die halblogarithmische Darstellung der Freisetzungsprofile ergab bei Präparat I zudem, daß ein Übergang des biphasischen Verlaufes in eine linearisierbare Form stattgefunden hatte (Abb. 11).

Während die Veränderung der Freisetzung bei Präparat F erst nach 12 Monaten und erst nach 90 Minuten Prüfzeit statistisch zu sichern war, ergab die Varianzanalyse bei Präparat I bereits nach 6 Monaten Lagerung und nach 20 Minuten Meßzeit signifikante Unterschiede zwischen der Eingangsbestimmung und den Ergebnissen nach der Lagerung.

Präparat G zeigte bis zu einem Jahr einen gleichmäßigen Abfall der Freisetzung von etwa 20% der relativen Dissolutioneffizienz, der auch statistisch zu sichern war. Diese Veränderung setzte sich aber im zweiten Jahr der Lagerung nicht weiter fort.

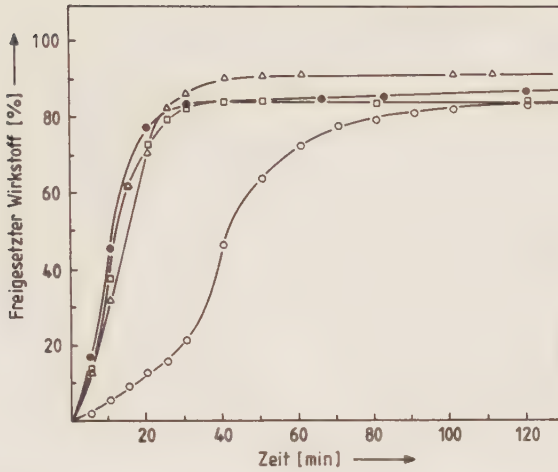


Abb. 10 Veränderungen im Freisetzungprofil bei Prednisolon-Präparat I nach einer Lagerung bei 20°C
 - ○ - Eingangsbestimmung - □ - 12 Monate Lagerung
 - △ - 6 Monate Lagerung - ● - 24 Monate Lagerung

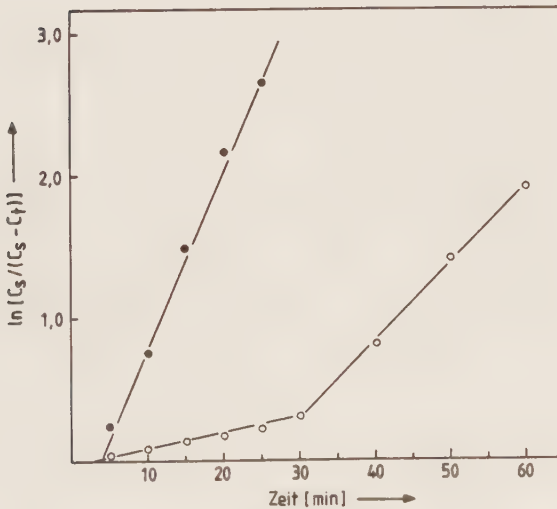


Abb. 11 Veränderungen im Freisetzungprofil bei Prednisolon-Präparat I nach einer Lagerung bei 20°C (Halblogarithmische Darstellung)
 - ○ - Eingangsbestimmung
 - ● - 24 Monate Lagerung

2.2 Prednison

Es wurden 8 handelsübliche Tablettenpräparate des deutschen Marktes untersucht, die alle 5 mg Arzneistoff enthielten. Wie die Abb. 12 und 13 zeigen, wiesen die acht Zubereitungen bereits bei den Eingangswerten erhebliche Unterschiede der pharmazeutischen Verfügbarkeit auf. So konnten beispielsweise bei den Präparaten A, B, C und H nach 60 Minuten deutlich bessere Freisetzungsniveaus als bei den anderen Zubereitungen festgestellt werden.

Doch auch innerhalb dieser Gruppe war die Freisetzungseinheitlichkeit sehr unterschiedlich. Präparat B wies dabei die größten Schwankungsbreiten auf. Die Freisetzungseigenschaften der übrigen Zubereitungen (D, E, F, G) waren zum Teil so mangelhaft, daß selbst 120 Minuten Meßzeit nicht ausreichten, um eine völlige Auflösung zu ermöglichen.

Bei den Präparaten D und G ergaben sich dadurch bereits bei den Bestimmungen der Freisetzung nach Bezug vom Hersteller Standardabweichungen der Freisetzung bis zu 12%. Bei Präparat F lag nach 30 Minuten die Freisetzung bei nur wenig über 10 % des deklarierten Gehaltes und wies so noch keine größeren Schwankungen auf. Nach 60 Minuten Prüfdauer wurde auch hier eine Standardabweichung von fast 14% gefunden.

Legt man bei den Eingangsbestimmungen die Maßstäbe der USP XX an, die für Prednison-Tabletten nach 30 Minuten Prüfzeit mehr als 85% freigesetzten Wirkstoff bei einer Untersuchung von sechs Tabletten fordert, so erreichten die Zubereitungen A, B, C und H diesen Wert bei der Eingangsuntersuchung, aber nur B und C auch bei allen Lagerungswerten (Tab. 4).

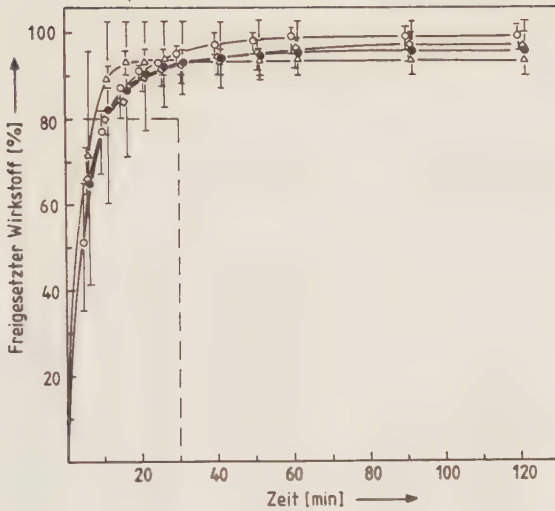


Abb. 12 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von acht handelsüblichen Prednison-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

- ○ - Präparat A
- ● - Präparat B
- △ - Präparat C
- ◇ - Präparat H

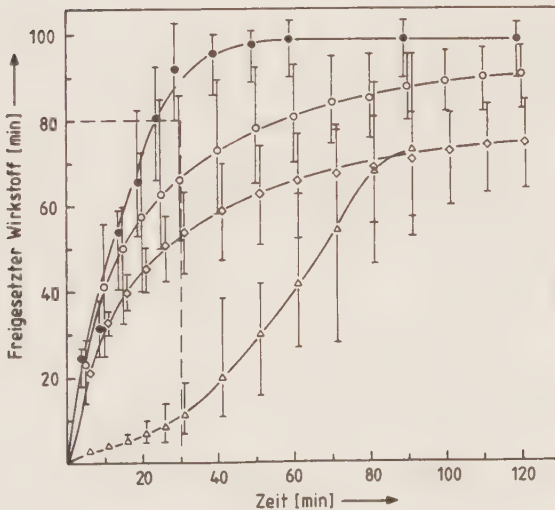


Abb. 13 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von acht handelsüblichen Prednison-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

- ○ - Präparat D
- ● - Präparat E
- △ - Präparat F
- ◇ - Präparat G

Präparat	Freisetzung (in %)			
	Lagerzeit in Monaten			
	0	6	12	24
A	94,9+)	79,0	90,0	90,5+)
B	92,8+)	84,3+)	93,5+)	95,4+)
C	93,5+)	95,7+)	95,8+)	93,5+)
D	66,7	49,2	59,4	58,2
E	91,7	75,4	85,5	74,9
F	11,3	14,6	18,3	13,1
G	54,5	48,2	63,6	58,9
H	92,0+)	82,5	80,1	83,4

Tab. 4 Freisetzung von Prednison aus Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Prüfzeit 30 Minuten, (Lagerungstemperatur 20°)
+) Freigesetzter Arzneistoff bei allen sechs Werten größer 85%

Die Darstellung der relativen Dissolutioneffizienz bezogen auf eine Meßzeit von 60 Minuten zeigt, daß nach der zweijährigen Lagerung bei 20°C nur ein Präparat (C) völlig stabil im Freisetzungsverhalten war (Abb. 14).

Auch bei Präparat F war keine Veränderung festzustellen, da durch die Schwankungen der Einzelwerte die gefundenen Unterschiede nicht signifikant waren. Übereinstimmend kam es bei den Präparaten A, B, D, E, G und H nach 6 Monaten zu einer Verminderung der Freisetzung, welche zwischen 6% und 16% an relativer Dissolutioneffizienz betrug.

Während diese Veränderung bei Präparat A und B relativ schnell wieder rückläufig war, benötigte Präparat H dazu länger und erreichte auch nicht mehr den Anfangswert. Diese Verschlechterung war statistisch abzusichern und betrug etwa 11% der relativen Dissolutioneffizienz.

Auch bei Präparat E kam es nach einer Verbesserung nach 12 Monaten zu einer Verschlechterung der Freisetzung nach 24 Monaten, die, bezogen auf die Eingangsbestimmung, im Bereich

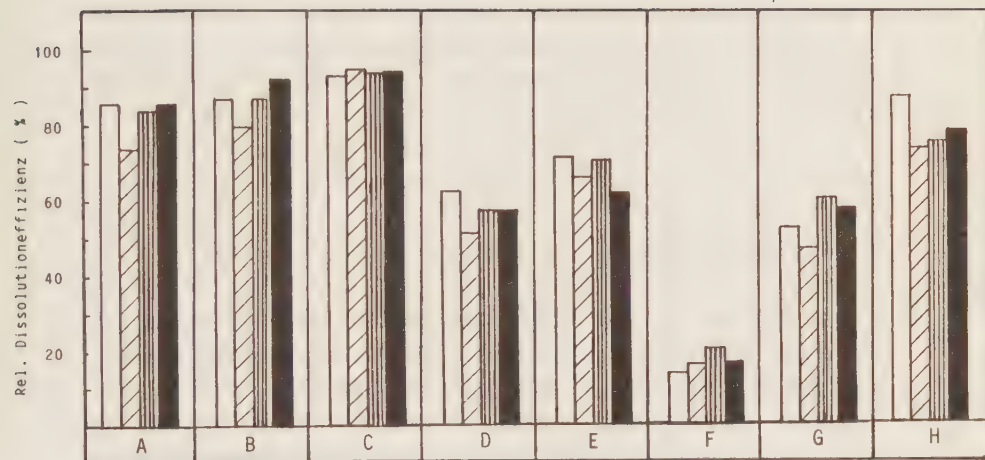


Abb. 14 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz von acht handelsüblichen Prednison-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

□ Eingangsbestimmung
▨ 6 Monate Lagerung

▤ 12 Monate Lagerung
■ 24 Monate Lagerung

von etwa 10% der relativen Dissolutioneffizienz lag. Bei den Präparaten D und G war die Bewertung auf Grund der bereits angesprochenen Schwankungen schwierig. Während bei Zubereitung D kein Unterschied zwischen Eingangsbestimmung und 12- bzw. 24- Monatswert festzustellen war, trat bei Zubereitung G eine signifikante Verbesserung vom 6- zum 12-Monatswert auf. Bezogen auf Beginn und Ende der Einlagerung war aber kein Unterschied festzustellen.

2.3 Bewertung der Ergebnisse

Die Freisetzungseigenschaften der Prednisolon- und Prednison Fertigarzneimittel waren sehr unterschiedlich und in einigen Fällen, wie bei Prednisolonpräparat M, als relativ schlecht zu bezeichnen.

Obwohl seit 1963 die Beziehung zwischen Lösungsgeschwindigkeit und therapeutischem Wert von Corticoid-Tablettenpräparaten bekannt ist (44), erfüllten nach Bezug vom Hersteller nur etwa 50% der Zubereitungen die Anforderungen der USP an die Lösungsgeschwindigkeit.

Eine Verunsicherung bezüglich der Qualitätsanforderungen konnte für die Hersteller dadurch entstehen, daß zwischen 1970 und 1980, dem Zeitpunkt der Herstellung, die Prüfvorschriften der USP für Prednisolon mehrfach geändert wurden und von solchen Veränderungen jeweils Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit ausging.

Weiterhin zeigte sich, daß bei Präparaten gleicher Hersteller, ähnliche Ergebnisse bezüglich Freisetzungsmenge und -einheitlichkeit zu finden waren. So wies beispielsweise das Prednisolon-Präparat B genauso gute Freisetzungseigenschaften auf wie das Prednison-Präparat (A) des gleichen Herstellers. Auch bei mangelhaften Zubereitungen konnten solche Zusammenhänge gefunden werden (Prednisolon A u. G und Prednison D oder Prednisolon I und Prednison F Präparat). Zu mangelnden Freisetzungseigenschaften kamen bei einigen Zubereitungen Uneinheitlichkeiten der Einzelwerte.

Es konnten nur bei zwei der Zubereitungen signifikante Ver-

schlechterungen, bei einer eine signifikante Verbesserung nach der Lagerung gefunden werden.

Die bei einigen Zubereitungen gefundene Verschlechterung der relativen Dissolutioneffizienz nach 6 Monaten hatte in der Regel keinen bleibenden Einfluß auf die Qualität der Präparate. Möglicherweise waren physikalische Veränderungen der Tabletten aufgrund der veränderten Lagerung nach Bezug vom Hersteller Ursache für diesen Abfall. Aufschluß könnte die Vorgeschichte der Tabletten, wie Feuchte und Korngrößenverteilung der Granulate oder genauer Herstellungszeitpunkt ergeben.

Für die Veränderungen der Freisetzungstabilität lassen sich nach Untersuchungen aus der Literatur folgende Einflüsse auf die biologische Verfügbarkeit annehmen: So wurde beispielsweise eine Verknüpfung der Lösungsgeschwindigkeit in vitro mit Befunden in vivo bei Prednison beschrieben (1, 45).

Bei Prednisolon hingegen schien keine Korrelation zwischen der Lösungsgeschwindigkeit und Werten der Bioverfügbarkeit möglich zu sein (1, 46).

3.1 Chinidinsulfat

Es wurden zwei Tablettenpräparate (A und B) sowie ein als magensaftresistent deklariertes Dragéepräparat (C) untersucht. Alle drei Zubereitungen enthielten 200 mg Chinidinsulfat $\times 2 \text{ H}_2\text{O}$.

Die beiden Tablettenpräparate zeigten schon bei der Bestimmung nach Bezug vom Hersteller unterschiedliche Freisetzungsprofile. Die Zubereitung A wies bei guter Einheitlichkeit der Einzelwerte nur eine langsame Wirkstofffreisetzung auf, während das Präparat B mit größeren Schwankungen in der Anfangsphase nach etwa 40 Minuten Prüfzeit 100% Freisetzung erzielte (Abb. 15).

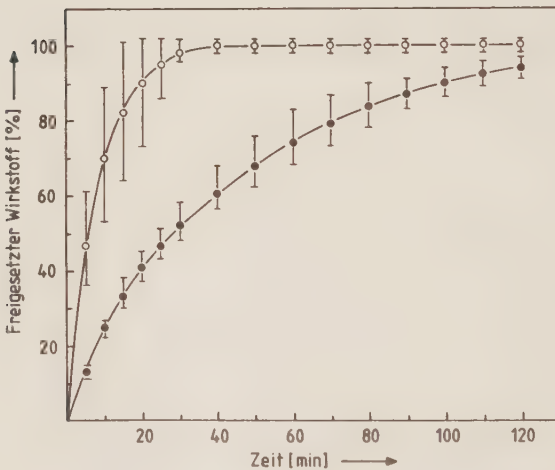


Abb. 15 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von zwei handelsüblichen Chinidinsulfat-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller.

- ● - Präparat A
- ○ - Präparat B

Da abweichend von der USP-Vorschrift die Paddle-Methode mit 50 Upm anstelle der Drehkörbchen-Methode mit 100 Upm verwendet wurde, konnten die Anforderungen der USP, welche mehr als 90% freigesetzten Wirkstoff nach 30 Minuten Prüfzeit beinhalten, nicht der Beurteilung zugrunde gelegt werden. Mit dieser Einschränkung hätten bei der Eingangsbestimmung alle Einzelwerte des Präparates B im Gegensatz zur Zubereitung A diesen Bedingungen entsprochen (Tab. 5).

Präparat	Freisetzung (in %)			
	Lagerdauer in Monaten			
	0	6	12	24
A	51,9	55,5	56,6	53,1
B	98,5+)	97,3+)	95,6	87,6

Tab. 5 Freisetzung von Chinidinsulfat aus Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Prüfzeit 30 Minuten, Lagertemperatur 20°C)
+) Freigesetzter Arzneistoff bei allen sechs Werten größer 90%

Bei der Lagerung kam es bei Präparat A zu einer geringfügigen Verbesserung der Freisetzung, die aber erst nach Meßzeiten größer 60 Minuten statistisch zu sichern war. Auf die relative Dissolutioneffizienz nach 60 Minuten Prüfzeit hatte diese Veränderung daher nur wenig Einfluß.

Präparat B wies im ersten Jahr der Lagerung stabile Freisetzungseigenschaften auf, zeigte dann aber eine geringfügige, statistisch signifikante Verschlechterung der Freisetzung. Auch diese Veränderung wirkte sich kaum auf die Dissolutioneffizienz aus (Abb. 16)

Das Präparat C entsprach den Anforderungen des europäischen Arzneibuches für magensaftresistente Zubereitungen. Aus diesem Grund wurde für die Untersuchung Künstlicher Darmsaft

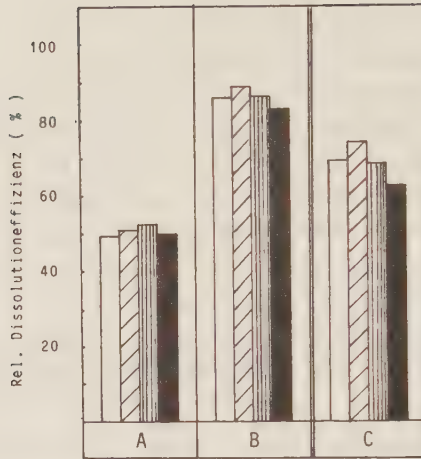


Abb. 16 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei zwei handelsüblichen Chinidinsulfat-Tablettenpräparaten und einem magensaftresistenten Drageepräparat in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

ohne Enzyme (USP XXI) anstelle von Salzsäure verwendet. Die erhaltenen Werte konnten deshalb auch nicht ohne Einschränkung mit denen der Zubereitungen A und B verglichen werden. Präparat C wies bei der Eingangsuntersuchung eine Freisetzungsverzögerung von etwa 5 bis 10 Minuten auf. Danach wurden bis zur dreißigsten Minute etwa 80% des deklarierten Gehaltes freigesetzt. Bis zum Ende der Meßzeit von 120 Minuten stieg die freigesetzte Menge nur noch wenig an. (Abb. 17).

Gegenüber der Eingangsuntersuchung war auch hier nach sechs Monaten Lagerung zunächst eine Verbesserung der Freisetzung zu beobachten. Diese fiel jedoch nach 12 und 24 Monaten Lagerung wieder ab (Abb. 16).

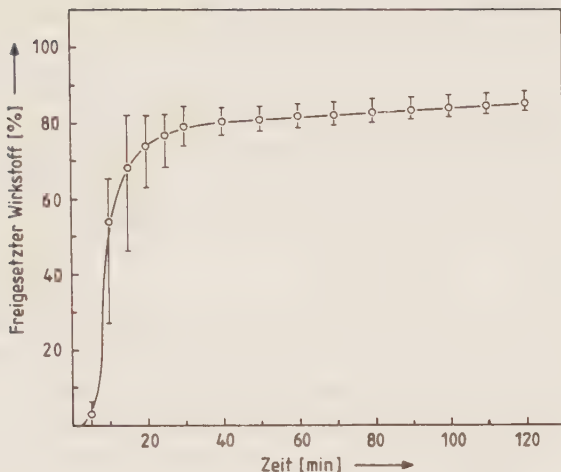


Abb. 17 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit des magensaftresistenten Chinidinsulfat-Dragéepräparates C nach Bezug vom Hersteller

3.2. Griseofulvin

Es wurden sechs Griseofulvin-Tablettenpräparate (A, B, C, D, E, F) untersucht, die 125 mg Arzneistoff enthielten. Bei Präparat E war eine "solid state dispersion" von ultramikrokristallinem Arzneistoff deklariert.

Bei der Bestimmung der Freisetzung nach Bezug vom Hersteller konnte keine völlige Auflösung des Arzneistoffes erreicht werden, da anstelle der von der USP XX vorgeschriebenen 24 Liter Wasser (47) nur 1 Liter als Prüfmedium verwendet wurde.

Nach 120 Minuten Prüfzeit lagen etwa 10% des deklarierten Arzneistoffgehaltes gelöst vor. Die Freisetzungsprofile der Zubereitungen zeigten in den ersten 30 Minuten deutliche Unterschiede (Abb. 18).

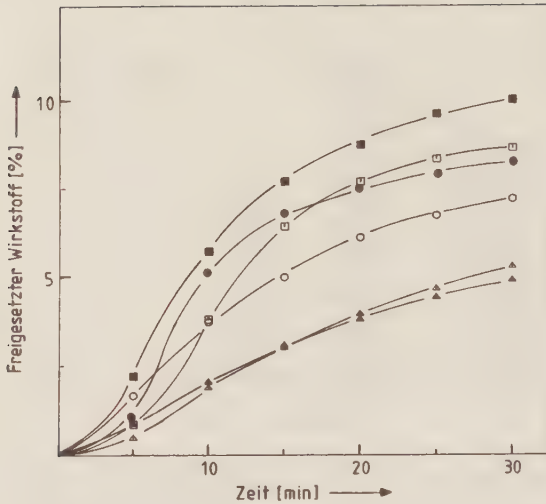


Abb. 18 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von sechs handelsüblichen Griseofulvin-Tabletten-präparaten nach Bezug vom Hersteller

- ○ -	Präparat A	- ● -	Präparat D
- □ -	Präparat B	- ■ -	Präparat E
- △ -	Präparat C	- ▲ -	Präparat F

Die als "solid state dispersion" vorliegende Zubereitung E wies die beste Freisetzung auf. Das Präparat D, in dem der Arzneistoff mikrokristallin vorlag, erreichte annähernd die gleichen Werte, während die Zubereitungen C und F deutlich schlechter abschnitten.

Um die relative Dissolutioneffizienz der Zubereitungen ermitteln zu können, wurde eine spektralfotometrische Gehaltsbestimmung durchgeführt. Alle Präparate enthielten annähernd 125 mg Griseofulvin, entsprechend 100% der Deklaration (Tab. 6).

Präparat	A	B	C	D	E	F
Gehalt in %	97,4	102,1	96,7	95,1	100,9	103,0

Tab. 6 Gehaltsbestimmung von sechs Griseofulvin-Handelspräparaten nach Bezug vom Hersteller

Es ergaben sich für die relative Dissolutioneffizienz bei der Eingangsbestimmung Werte zwischen 2,5% und 6,4%. Da diese niedrigen Werte auf die verwendeten Versuchsbedingungen zurückzuführen waren, wurde eine Nachuntersuchung nur nach einer Lagerung über 9 Monate vorgenommen. Dabei konnten keine signifikanten Veränderungen des Freisetzungsverhaltens festgestellt werden (Abb. 19).

Die durch die Auflösung von 10% des Arzneistoffes gewonnenen Informationen über das Freisetzungverhalten erlaubten nur in Grenzen Rückschlüsse auf das Freisetzungverhalten der Gesamtmenge.



Abb. 19 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz von sechs handelsüblichen Griseofulvin-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 30 Minuten)

- Eingangsbestimmung
 ■ 9 Monate Lagerung bei 20°C

3.3 Hydrochlorothiazid

Es wurden zwei Tablettenpräparate des Handels mit 25 mg Hydrochlorothiazid untersucht. Ein weiteres Präparat, eine Dragéezubereitung, enthielt ein Kondensationsprodukt, das als Hydrochlorothiazidrutosid bezeichnet wurde. Die Dosierung betrug hier 85 mg.

Die Auflöseseigenschaften der drei Zubereitungen unterschieden sich bereits deutlich bei der Bestimmung nach Bezug vom Hersteller (Abb. 20)⁺)

Präparat A, besaß ein gutes Freisetungsverhalten und erreichte die maximale Freisetzung bereits nach 20 Minuten. Die relative Dissolutioneffizienz lag für einen Untersuchungszeitraum von 60 Minuten bei etwa 94%.

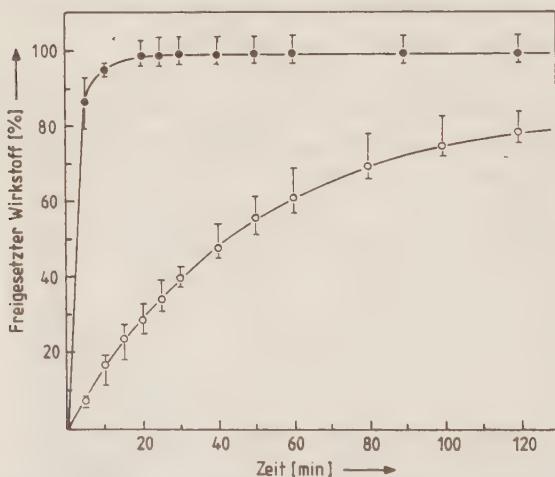


Abb. 20 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von zwei handelsüblichen Hydrochlorothiazid-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

- ● - Präparat A
- ○ - Präparat B

⁺) Abweichend von den Verfahren der USP XX wurde mit der Paddle-Methode bei 75 Upm gearbeitet.

Präparat B wies eine deutlich schlechtere Freisetzung auf. Die relative Dissolutioneffizienz lag bei 40%.

Beide Zubereitungen zeigten eine unterschiedliche Freisetzungstabilität während der Lagerung bei 20°C über 24 Monate.

Bei Präparat A konnten bei den Nachuntersuchungen nach 6, 12 und 24 Monaten unveränderte Freisetzungseigenschaften gefunden werden.

Bei Präparat B trat nach 6 Monaten Lagerung eine Verbesserung der Wirkstofffreigabe ein (Abb. 21).

Die Varianzanalyse ergab, daß eine Signifikanz der Unterschiede nur zwischen der Eingangsbestimmung und den Werten der Lagerung nach 6, 12 und 24 Monaten gegeben war.

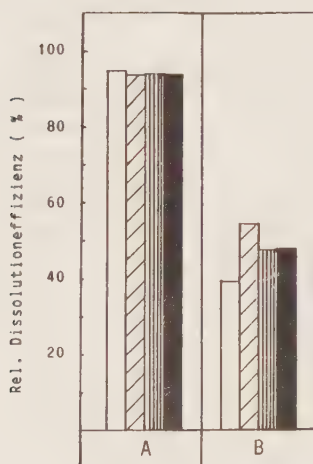


Abb. 21 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von zwei handelsüblichen Hydrochlorothiazid-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

Bei der Dragéezubereitung C wurden große Schwankungen der Einzelwerte der Freisetzung festgestellt. Aus diesem Grund erfolgte, abweichend von den anderen Untersuchungen, die Bestimmung des Freisetzungsprofils nach Bezug vom Hersteller mit der doppelten Anzahl an Prüfmustern, hier 2 x 6 Dragées.

Der Mittelwert der Freisetzung der ersten sechs Dragées wich dabei nach etwa 80 Minuten Prüfdauer deutlich von dem der zweiten sechs Dragées ab (Abb. 22).

Die gefundenen Schwankungen waren insbesondere auf das uneinheitliche Lösungsverhalten des Überzugsmaterials zurückzuführen. Während in der Regel gelöster Arzneistoff nach 30 Minuten festzustellen war, setzte eines der Dragées erst nach etwa 70 Minuten Wirkstoff frei.

Die relative Dissolutioneffizienz bezogen auf einen Untersuchungszeitraum von 120 Minuten schwankte deshalb zwischen 7% und 61%. Da auch bei den Nachprüfungen der Freisetzung nach 6, 12 und 24 Monaten derartige Schwankungen festgestellt wurden, war keine statistisch gesicherte Aussage über die Freisetzungstabilität der Zubereitung möglich.

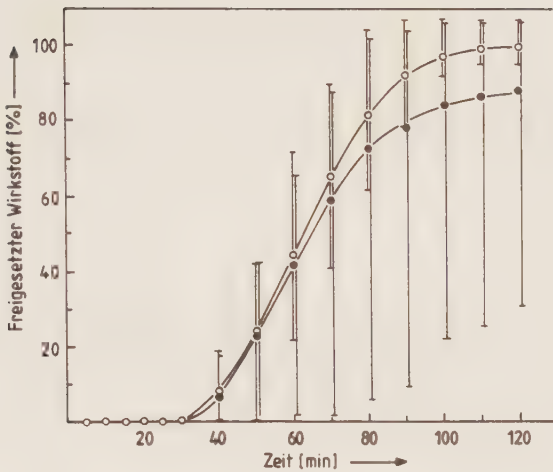


Abb. 22

Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit des Hydrochlorothiazidrutosid-Präparates (C) nach Bezug vom Hersteller.

- ● - Mittelwerte der Dragées 1 - 6
- ○ - Mittelwerte der Dragées 7 - 12

3.4 Isonikotinsäurehydrazid

Es wurden fünf Zubereitungen (A, B, C, D, E) untersucht. Präparat E enthielt 300 mg Isonikotinsäurehydrazid, die anderen vier Zubereitungen enthielten jeweils 200 mg Arzneistoff.

Bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit nach Bezug vom Hersteller konnten überwiegend gute Freisetzungseigenschaften nachgewiesen werden (Abb. 23). ⁺⁾

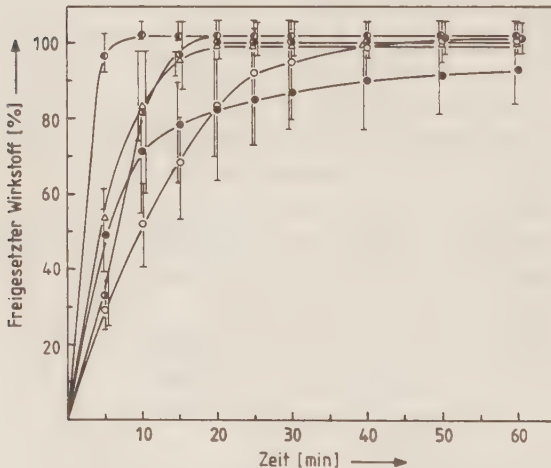


Abb. 23 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von fünf handelsüblichen Isonikotinsäurehydrazid-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

- | | | | |
|-------|------------|-------|------------|
| - ○ - | Präparat A | - ● - | Präparat D |
| - ● - | Präparat B | - △ - | Präparat E |
| - ● - | Präparat C | | |

⁺⁾ Abweichend von den Verfahren der USP XX wurde die Paddle-Methode mit 50 Upm verwendet.

So erreichte Präparat C beispielsweise bereits nach 10 Minuten Prüfzeit die maximale Freisetzung. Auch bei den Zubereitungen A, D, und E war die Auflösung des Arzneistoffes nach spätestens 40 Minuten beendet.

Nur bei Präparat B konnte unter den gewählten Versuchsbedingungen keine völlige Auflösung des Arzneistoffes erzielt werden.

Bei den Eingangsbestimmungen zeigten alle Zubereitungen mehr als 90% Freisetzung innerhalb 45 Minuten Meßdauer (Tab. 7).

Präparat	Freisetzung (in %)			
	Lagerzeit in Monaten			
	0	6	12	24
A	100,1	96,4	104,3	104,5
B	90,5	93,4	95,7	94,0
C	102,1	103,0	101,6	101,2
D	99,8	102,0	101,2	100,9
E	98,4	100,9	98,7	99,9

Tab. 7 Freisetzung von Isonikotinsäurehydrazid aus Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Prüfzeit 45 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

Aufgrund des guten Freisetungsverhaltens und der hohen Freisetzungstabilität dieser Zubereitungen wurde zur besseren Differenzierung die relative Dissolutioneffizienz auf einen Untersuchungszeitraum von 30 Minuten bezogen (Abb. 24).

Zubereitung C zeigte die besten und stabilsten Freisetzungseigenschaften mit einer mittleren relativen Dissolutioneffizienz von etwa 90%.

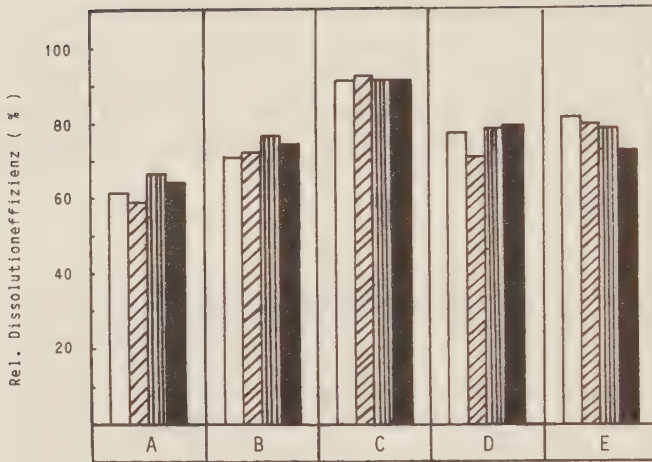


Abb. 24 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von fünf handelsüblichen Isonikotinsäurehydrazid-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 30 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

Die anderen Zubereitungen wiesen geringere Werte zwischen 60% und 80% auf. Bei Präparat E kam es beispielsweise zu einer Verschlechterung der Freisetzung innerhalb von 24 Monaten Lagerung bei 20°C.

Bei Präparat A war nur die Veränderung zwischen dem 6- und 12-Monatswert, die etwa 10% betrug, statistisch signifikant. Eine Veränderung der Freisetzung konnte über 24 Monate Lagerung nicht festgestellt werden.

Für Präparat B war, durch die Schwankung der Einzelwerte bedingt, die Beurteilung der Veränderungen erschwert. Auch hier war keine signifikant veränderte Freisetzungstabilität zu beobachten.

Bei Zubereitung D war lediglich nach 6 Monaten, jedoch nicht mehr nach 12 und 24 Monaten eine Verschlechterung der relativen Dissolutioneffizienz nachweisbar.

Präparat E zeigte als einzige Zubereitung eine zeitabhängige Verschlechterung der Freisetzung. Diese war im zweiten Jahr der Lagerung verstärkt feststellbar. Die relative Dissolutioneffizienz nahm dabei um etwa 8% ab.

3.5 Phenobarbital

Es wurden fünf Präparate mit 15 mg (A bis E) und drei Präparate mit 100 mg (F bis G) Phenylethylbarbitursäure untersucht.

Bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit nach Bezug vom Hersteller wurden in der Regel gute Freisetzungseigenschaften gefunden. Alle Zubereitungen erreichten innerhalb 45 Minuten Prüfzeit bei allen Werten Freisetzung von mehr als 80%, wobei bei diesen Versuchen Künstlicher Darmsaft ohne Enzyme verwendet wurde (Tab. 8).⁺)

Die Zubereitungen A, B und C zeigten bessere Freisetzungseigenschaften als C und E. Präparat C wies dabei eine sigmoide Freisetzungseigenschaft auf, während bei Zubereitung E nach einer innerhalb von 10 Minuten erfolgten Freisetzung von 80% nur noch wenig Arzneistoff zur Lösung kam. Eine völlige Auflösung des Arzneistoffes war innerhalb der Versuchszeit unter den gewählten Bedingungen nicht zu erzielen (Abb. 25).

⁺) Zum Zeitpunkt der Durchführung der Eingangsbestimmungen war in der USP keine Methode zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Phenylethylbarbitursäure enthalten.

Präparat	Freisetzung (in %)			
	Lagerzeit in Monaten			
	0	6	12	24
A	98,8	103,0	98,5	102,1
B	101,5	106,4	102,1	104,7
C	103,3	100,2	93,9	98,4
D	99,6	99,1	98,3	98,5
E	86,1	102,4	101,1	97,0
F	97,9	105,7	99,0	104,4
G	99,0	103,0	98,9	93,6
H	96,8	103,9	95,2	95,3

Tab. 8 Freisetzung von Phenobarbital aus Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit
(Prüfzeit 45 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

Bei den mit 100 mg dosierten Präparaten war ein deutlicher Unterschied zwischen F und G festzustellen (Abb. 26). Bei der Lagerung wurde bei drei der Präparate eine Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz, bezogen auf 60 Minuten Meßzeitraum, gefunden (Abb. 27 und 28). Bei Präparat E kam es zu einer Verbesserung, bei den Präparaten D und G zu einer Verschlechterung der Freisetzeigenschaften.

Von den mit 15 mg dosierten Zubereitungen zeigte Präparat D eine Verschlechterung der Freisetzungstabilität. Die größte Veränderung wurde nach 12 Monaten gefunden. Sie betrug etwa 10% der relativen Dissolutioneffizienz. Bei Präparat E verbesserte sich dagegen die Freisetzung bereits nach 6 Monaten deutlich. Es wurde unter den Versuchsbedingungen eine nahezu vollständige Auflösung des Arzneistoffes erzielt. Dies entsprach einer relativen Dissolutioneffizienz von etwa 90%.

Bei der Untersuchung der 100 mg-haltigen Zubereitungen F, G und H kam es nur bei Präparat G im zweiten Jahr der Lagerung zu einer geringfügigen Verschlechterung der relativen Dissolutioneffizienz von etwa 5%.

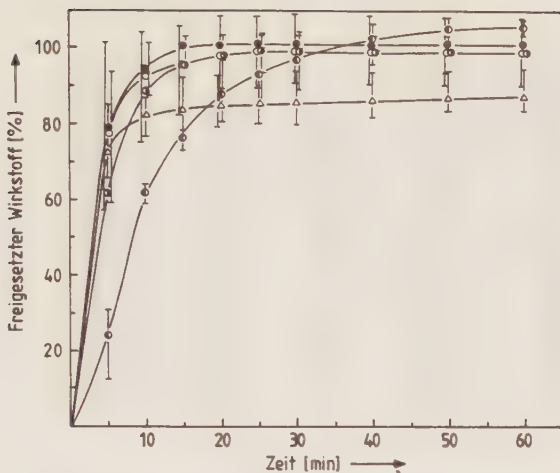


Abb. 25 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von fünf handelsüblichen Phenobarbital-Tablettenpräparaten (15 mg) nach Bezug vom Hersteller

- ○ - Präparat A
- ● - Präparat B
- ◐ - Präparat C
- ◑ - Präparat D
- △ - Präparat E

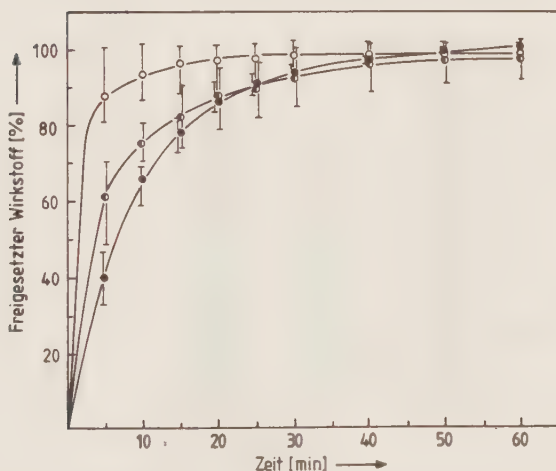


Abb. 26 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von drei handelsüblichen Phenobarbital-Tablettenpräparaten (100 mg) nach Bezug vom Hersteller

- ○ - Präparat F
- ● - Präparat G
- ◑ - Präparat H

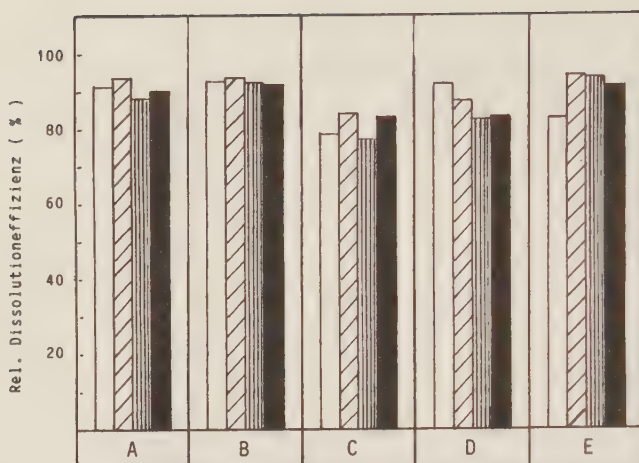


Abb. 27 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von fünf handelsüblichen Phenobarbital-Tablettenpräparaten (15 mg) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
 ▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

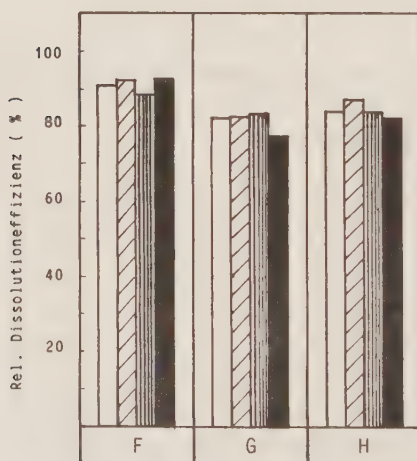


Abb. 28 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von drei handelsüblichen Phenobarbital-Tablettenpräparaten (100 mg) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
 ▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

3.6 Tolbutamid

Es wurden sechs Tablettenpräparate Tolbutamid 500 mg (A bis F) untersucht. Die Zubereitungen zeigten bei der Bestimmung nach Bezug vom Hersteller alle ein gutes Freisetungsverhalten, wobei in der Regel nur geringe Schwankungen der Einzelwerte zu beobachten waren (Abb. 29). +)

Die Lösungsgeschwindigkeit des Präparates D war geringer als die der übrigen Zubereitungen. Präparat E wies bei guter relativer Dissolutioneffizienz von etwa 80% eine sigmoide Freisetzungskinetik auf.

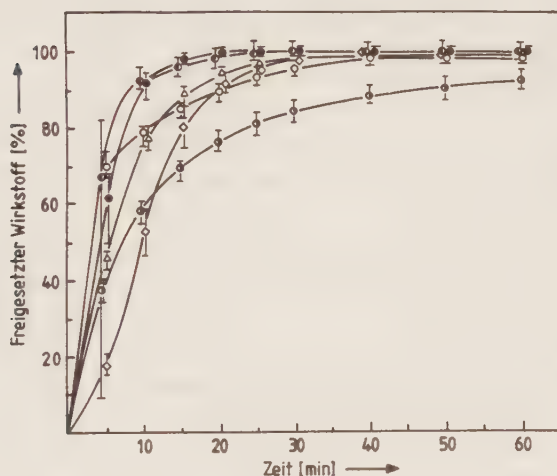


Abb. 29 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von sechs handelsüblichen Tolbutamid-Tablettenpräparaten nach Bezug vom Hersteller

- | | | | |
|-------|------------|-------|------------|
| - ○ - | Präparat A | - ● - | Präparat D |
| - ● - | Präparat B | - ◇ - | Präparat E |
| - ● - | Präparat C | - △ - | Präparat F |

+) Abweichend von den Anforderungen der USP XX wurde die Bestimmung in 1000 ml Prüf Flüssigkeit durchgeführt.

Dieses Präparat zeigte auch beim Vergleich der Freisetzungswerte, die nach 30 Minuten erreicht wurden, deutlich geringere Freisetzen als die übrigen Zubereitungen (Tab. 9).

Präparat	Freisetzung (in %)			
	Lagerzeit in Monaten			
	0	6	12	24
A	94,8	98,8	92,3	95,9
B	99,3	97,7	97,0	98,2
C	100,0	101,5	97,9	100,0
D	84,7	83,0	80,2	79,0
E	96,9	96,5	98,7	95,4
F	98,0	97,9	96,5	95,8

Tab. 9 Freisetzung von Tolbutamid aus Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit
(Prüfzeit 30 Minuten, Lagerungstempertur 20°C)

Dennoch erreichte auch diese Zubereitung, wie alle anderen, eine Freisetzung von mehr als 75% für alle Werte nach 30 Minuten Prüfzeit.

Bei den Nachprüfungen nach 6, 12 und 24 Monaten konnten die gleichen Ergebnisse gefunden werden.

Bei der Lagerung bei 20°C über 24 Monate wurde in der Regel keine Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz nach 60 Minuten Meßzeit festgestellt (Abb. 30).

Präparat B und C zeigten eine geringfügige Verbesserung der relativen Dissolutioneffizienz von 2,7% bzw. 1,2%. Die Zubereitungen E und F waren stabil.

Präparat A wies bei der Nachprüfung nach 6 Monaten eine um 4,4% signifikant höhere relative Dissolutioneffizienz auf. Bei Präparat D wurde eine kontinuierliche Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz innerhalb der 24 Monate Lagerung festgestellt. Die Veränderung betrug nach dieser Zeit etwa 5%.

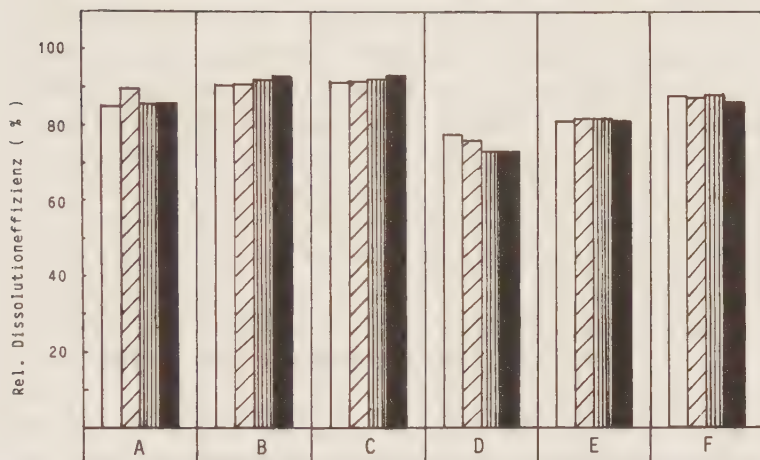


Abb. 30 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von sechs handelsüblichen Tolbutamid-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

□ Eingangsbestimmung
 ▨ 6 Monate Lagerung

▤ 12 Monate Lagerung
 ■ 24 Monate Lagerung

3.7 Diskussion der Ergebnisse

Bei den beschriebenen Untersuchungen wurden Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit nach Bezug vom Hersteller an 49 Tablettenpräparaten durchgeführt. Bei Griseofulvin konnte unter Verwendung von Wasser als Prüfmedium nur eine Auflösung von etwa 10% der enthaltenen Dosis erzielt werden. Wie die Ergebnisse zeigten, bestanden bei den verschiedenen Arzneistoffen erhebliche Unterschiede der Freisetzungsgüte.

Bei Prednisolon- und Prednison-Zubereitungen waren neben Präparaten mit sehr guten Freisetzungseigenschaften auch eine größere Anzahl von langsamer freisetzenden Präparaten nachzuweisen. Im Gegensatz dazu war die Freisetzungsgüte bei Tablettenpräparaten mit Isonikotinsäurehydrazid und Tolbutamid deutlich einheitlicher.

Bei den Untersuchungen der Freisetzungsstabilität kam es bei der Lagerung von Dexamethason-Tablettenpräparaten bei 20°C über 57 Monate in drei Fällen zu einer Verschlechterung des Auflösungsverhaltens.

Bei der Lagerung der übrigen Zubereitungen bei 20°C über 24 Monate zeigten weitere vier Verschlechterungen, drei andere Präparate Verbesserungen der relativen Dissolutioneffizienz von mehr als 10%.

Die beobachtete Instabilität der Verfügbarkeit konnte in der Regel nicht auf bestimmte Arzneistoffe zurückgeführt werden. Nur Dexamethason wies gehäuft Verschlechterungen im Freisetzungsverhalten auf. Die bei diesem Arzneistoff wesentlich längere Lagerzeit von 57 Monaten kann als eine Ursache für die stärkeren Veränderungen diskutiert werden.

Bei den 24 Monate gelagerten Zubereitungen, die eine Verschlechterung der Freisetzung aufwiesen, wurde in drei der vier Fälle eine kontinuierliche Veränderung des Lösungsverhaltens festgestellt.

Der bei einigen Prednisolon- und Prednison-Präparaten nur nach sechs Monaten feststellbare Rückgang der relativen Dissolutioneffizienz war bis auf wenige Ausnahmen, wie Isonikotinsäurehydrazid-Präparat D, bei den anderen Zubereitungen nicht nachweisbar.

Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten kann möglicherweise die unterschiedliche Relation von Arznei- und Hilfsstoffgehalt bieten. So enthielten die Prednisolon- und Prednison-Zubereitungen bei einem Arzneistoffgehalt von 5 mg und Tablettengewichten von etwa 100 mg eine deutlich höhere Aufstockung als die anderen Präparate. Dadurch erscheinen stärkere Einflüsse durch Hilfsstoffe als möglich.

Die Beeinträchtigung der Verfügbarkeit, die von dieser Verschlechterung der Freisetzungseigenschaften nach sechs Monaten Lagerung ausging, hatte in der Regel keinen Einfluß auf das weitere Lagerungsverhalten, da in sieben der beobachteten acht Fälle diese Veränderung wieder reversibel war.

Neben Verschlechterungen der Dissolutioneffizienz konnten auch Verbesserungen im Freisetzungsverhalten festgestellt werden.

So zeigten einige Prednisolon- und Prednison-Tablettenpräparate nach dem Rückgang der relativen Dissolutioneffizienz nach 6 Monaten Lagerung bereits nach 12 Monaten wieder die Freisetzungswerte, die auch nach Bezug vom Hersteller ermittelt worden waren.

Drei weitere Zubereitungen wiesen eine Verbesserung der Freisetzung auf. Eine Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz war aber meist auf die Nachprüfung nach 6 Monaten beschränkt. Nach 12 und 24 Monaten Lagerung konnte in der Regel, anders als bei den Verschlechterungen, keine weitere Veränderung mehr gefunden werden.

Diese Zubereitungen zeigten bereits bei Bestimmung nach Bezug vom Hersteller ein von den übrigen Zubereitungen abweichendes Freisetzungsverhalten.

So wurde bei Prednisolon-Zubereitung I eine sigmoide Freisetzungsscharakteristik festgestellt. Bei den beiden anderen Präparaten war unter den verwendeten Versuchsbedingungen keine völlige Auflösung des Wirkstoffes innerhalb der Meßzeiten zu erreichen.

Analytische Meßfehler waren bei den Ergebnissen auszuschließen. Eine mögliche Ursache dieses Verhaltens könnte in zeitabhängigen Veränderungen der Tablettenstruktur zu suchen sein.

Dabei spielen unter Umständen Feuchtigkeitseinstellungen in Abhängigkeit von Herstellungs- und Lagerbedingungen eine Rolle. Wie weitere Untersuchungen zeigten, bieten Verpackungsmaterialien nicht immer Schutz vor Veränderungen des Feuchtegehaltes der Tabletten.

Die festgestellten Freisetzungsverbesserungen stehen in deutlichem Gegensatz zu Befunden in der Literatur. Bisher waren dort in der Regel nur Verschlechterungen der Freisetzung, insbesondere unter forcierten Lagerbedingungen, wie erhöhter Temperatur und Luftfeuchte, beschrieben worden.

II. Einflußfaktoren auf die Freisetzungstabilität von schwerlöslichen Wirkstoffen aus Tabletten- und Dragéepräparaten

Wie bereits dargelegt, können bei der Lagerung von Tablettenpräparaten bei 20°C in der Originalverpackung Veränderungen der Freisetzung eintreten.

Nachdem in der Literatur solche Veränderungen bei erhöhter Temperatur (16, 17, 37) sowie Einflüsse hoher Luftfeuchte auf Zerfallseigenschaften von Tabletten und Auflösung von Arzneistoffen beschrieben wurden (17, 19, 21), wurden in der vorliegenden Untersuchung Einflüsse von Lagerungsbedingungen systematisch berücksichtigt.

Wichtig für die Stabilität der Verfügbarkeit erschien auch eine Überprüfung des Einflusses von Packmaterialien, insbesondere bei Lagerungen unter erhöhter Feuchte (22, 32).

1. Einfluß von erhöhter Lagertemperatur

Handelspräparate mit den Arzneistoffen Prednisolon, Prednison, Chinidinsulfat, Hydrochlorothiazid, Isonikotinsäurehydrazid, Phenobarbital und Tolbutamid wurden in der Originalverpackung 24 Monate einer Temperatur von 30°C ausgesetzt.

Auf eine Normierung der bei der Lagerung herrschenden Luftfeuchte wurde verzichtet.

Nachuntersuchungen erfolgten nach 6, 12 und 24 Monaten.

1.1 Prednisolon

Es wurden zwölf Handelspräparate bei 30°C eingelagert. Bei acht der Zubereitungen war keine Veränderung der Freisetzung nach 6, 12 und 24 Monaten zu beobachten. Die Werte der relativen Dissolutioneffizienz der Zubereitungen A (63%), B (91%), C (79%), D (53%), H (91%), K (87%), L (85%) und M (8%) bezogen auf 60 Minuten Untersuchungszeitraum wiesen

praktisch keine Veränderung auf.

Vergleichbar mit den bei der Lagerungstemperatur von 20°C festgestellten Befunden, zeigten die übrigen Zubereitungen folgendes Verhalten (Abb. 31):

Für die Präparate F und I wurde eine Verbesserung der Freisetzung nachgewiesen. Bei Präparat G trat in den ersten 12 Monaten der Lagerung eine Verschlechterung auf.

Gegenüber den bei 20°C erhaltenen Befunden konnte in Regel kein durch die Temperaturerhöhung bedingter Verstärkungseffekt von Veränderungen beobachtet werden.

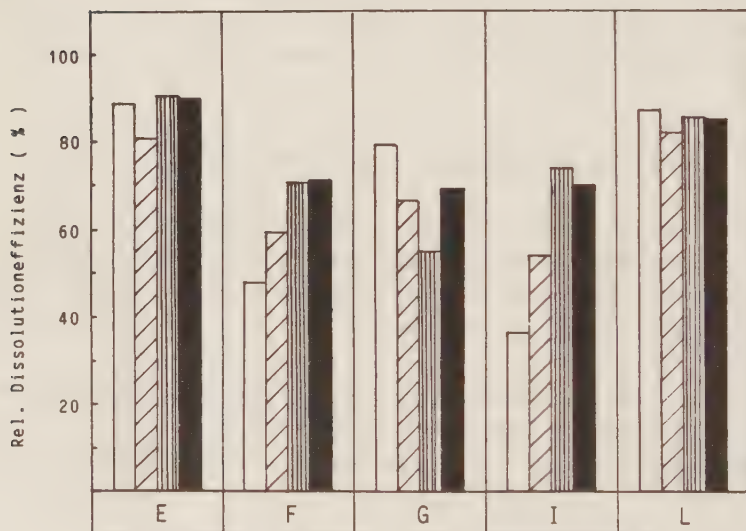


Abb. 31 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei fünf der untersuchten Prednisolon-Tablettenpräparate in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 30°C)

□ Eingangsbestimmung

▨ 12 Monate Lagerung

▧ 6 Monate Lagerung

■ 24 Monate Lagerung

1.2 Prednison

Bei den acht untersuchten Präparaten konnten wenig Unterschiede zwischen der Lagerung bei 20°C und 30°C gefunden werden.

Die Präparate C und E erwiesen sich als stabil. Ihre relative Dissolutioneffizienz betrug 92% bzw. 70% im Mittel der Prüfungen nach 6, 12 und 24 Monaten. Bei den übrigen sechs Zubereitungen wurde eine ähnliche relative Dissolutioneffizienz wie bei der Lagerung bei 20°C gefunden (Abb. 32). Die Verschlechterung der Freisetzung nach 6 Monaten Lagerung war bei den Präparaten A, B und H bei 30°C ebenfalls festzustellen. Zubereitung G zeigte eine Verbesserung im Bereich von 15% der relativen Dissolutioneffizienz.

Nur bei Zubereitung D konnte, abweichend von den Werten der Lagerung bei 20°C, eine verschlechterte Freisetzung festgestellt werden.

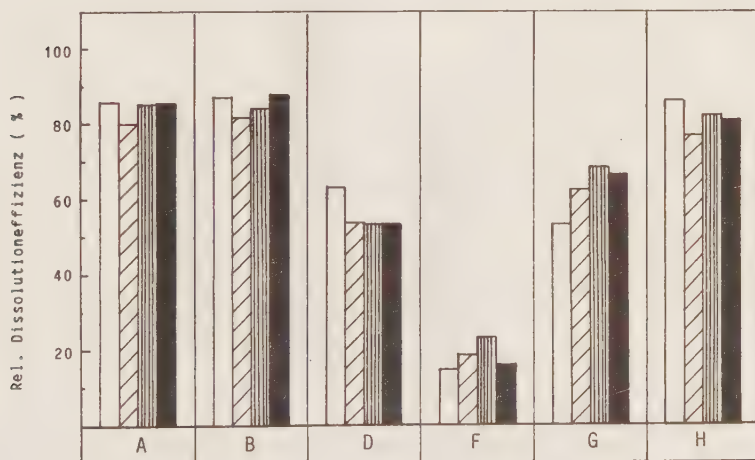


Abb. 32 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei sechs der untersuchten Prednison-Tablettenpräparate in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 30°C)

□ Eingangsbestimmung	▨ 12 Monate Lagerung
▨ 6 Monate Lagerung	■ 24 Monate Lagerung

1.3 Chinidinsulfat

Die Erhöhung der Lagertemperatur auf 30°C führte bei Chinidinsulfat zu einer geringfügigen Veränderung des bei 20°C festgestellten Freisetungsverhaltens.

Zubereitung A war als stabil zu bezeichnen. Es wurde im Mittel eine relative Dissolutioneffizienz von 50% gefunden. Präparat B wies bereits nach 6 Monaten eine Verbesserung der relativen Dissolutioneffizienz von etwa 5% auf (Abb. 33).

Bei der magensaftresistent überzogenen Zubereitung C verschlechterte sich die Freisetzung nach 12 Monaten Lagerung. Nach 24 Monaten betrug die Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz etwa 8%.

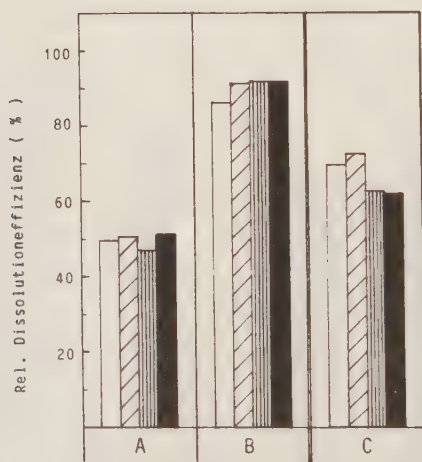


Abb. 33 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei zwei Chinidinsulfat-Tablettenpräparaten und einem magensaftresistenten Dragéepräparat (C) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 30°C)

□ Eingangsbestimmung	▨ 12 Monate Lagerung
▤ 6 Monate Lagerung	■ 24 Monate Lagerung

1.4 Hydrochlorothiazid

Zubereitung A zeigte, wie auch bei 20°C, eine gute und stabile Freisetzung. Die relative Dissolutioneffizienz lag im Mittel bei 93% (Abb. 34).

Bei Handelspräparat B war eine deutliche Verbesserung der Freisetzung festzustellen. Bereits nach 6 Monaten bei 30°C hatte sich die nach 20 Minuten gefundene Freisetzung fast verdoppelt. Dies bedeutete eine Erhöhung der relativen Dissolutioneffizienz um mehr als 20%. Bei den Nachprüfungen nach 12 und 24 Monaten konnte keine weitere Veränderung gefunden werden (Abb. 35).

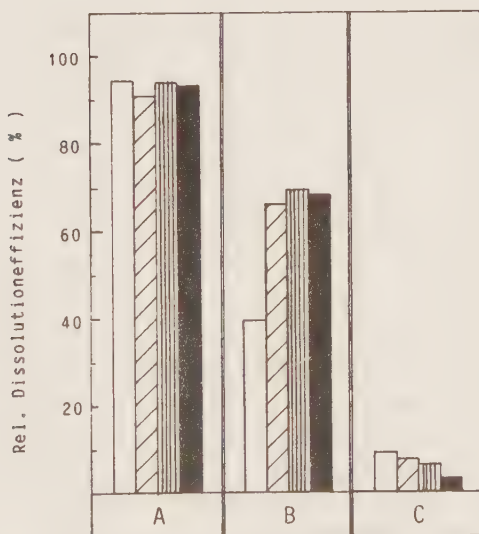


Abb. 34 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von zwei handelsüblichen Hydrochlorothiazid-Tabletten- und einem Dragéepräparat (C) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 30°C)

□ Eingangsbestimmung	▨ 12 Monate Lagerung
▤ 6 Monate Lagerung	■ 24 Monate Lagerung

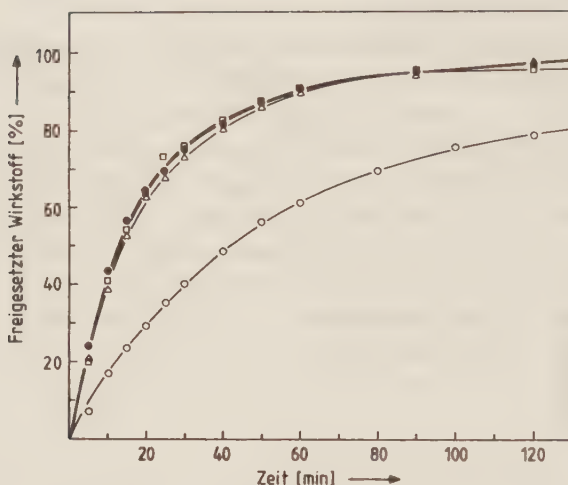


Abb. 35 Veränderung der Freisetzung des Hydrochlorothiazidpräparates B in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Lagerungstemperatur 30°C)

- ○ - Eingangsbestimmung
- △ - 6 Monate Lagerung
- □ - 12 Monate Lagerung
- ● - 24 Monate Lagerung

Obwohl bei Zubereitung C die relative Dissolutioneffizienz während der Lagerung abnahm, waren diese Unterschiede, wie auch bei 20°C beobachtet, nicht statistisch zu sichern, da die Einzelwerte der Freisetzung erheblich schwankten.

1.5 Isonikotinsäurehydrazid

Es wurden fünf Zubereitungen mit Isonikotinsäurehydrazid untersucht.

Bei der Lagerung bei 30°C konnte, wie auch bei 20°C, bei Präparat C keine Veränderung der Freisetzungseigenschaften festgestellt werden.

Als mittlere relative Dissolutioneffizienz, berechnet auf einen Versuchszeitraum von 30 Minuten, wurde ein Wert von etwa 91% gefunden.

Bei den übrigen Zubereitungen A, B, D und E waren zum Teil erhebliche Veränderungen der Freisetzung nachweisbar (Abb. 36). Bei Präparat A und B kam es zu einer Verbesserung, bei D und insbesondere bei E zu einer Verschlechterung des Lösungsverhaltens.

Zubereitung A zeigte eine Verbesserung der relativen Dissolutioneffizienz von etwa 4%, B eine von etwa 8%. Die Präparate D und E wiesen Verschlechterungen der Freisetzungseigenschaften auf. Bei D nahm die relative Dissolutioneffizienz im zweiten Jahr ab, während Zubereitung E eine zeitabhängige Verschlechterung der Freisetzung zeigte (Abb. 37).

Diese Veränderung war bei der Lagerung bei 20°C bereits beobachtet worden, erfuhr aber durch die erhöhte Temperatur eine deutliche Beschleunigung. Die nach sechs Monaten bei 30°C gefundene Freisetzung war bereits geringer als die nach 24 Monaten bei 20°C ermittelte.

Nach 24 Monaten war die relative Dissolutioneffizienz der bei 30°C gelagerten Proben von 81% des Eingangswertes auf 29% zurückgegangen.

Bei der organoleptischen Begutachtung der Zubereitung wurde auch ein verändertes Zerfallsverhalten beobachtet. Der Zerfallstest nach Ph. Eur. erbrachte eindeutige Unterschiede zwischen den bei verschiedenen Temperaturen gelagerten Tabletten der gleichen Charge. So war die Zerfallszeit der bei 20°C gelagerten Tabletten nach 24 Monaten mit maximal 1'10'' sieben mal schneller als die der bei 30°C gelagerten Muster (von 7' bis 7'30'').

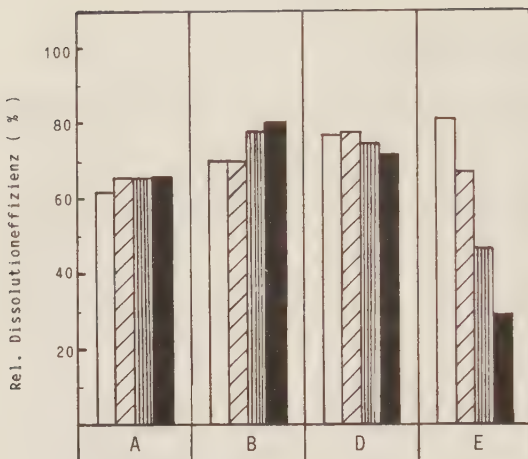


Abb. 36 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von vier handelsüblichen Isonikotinsäurehydrazid-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 30 Minuten, Lagerungstemperatur 30°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
 ▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

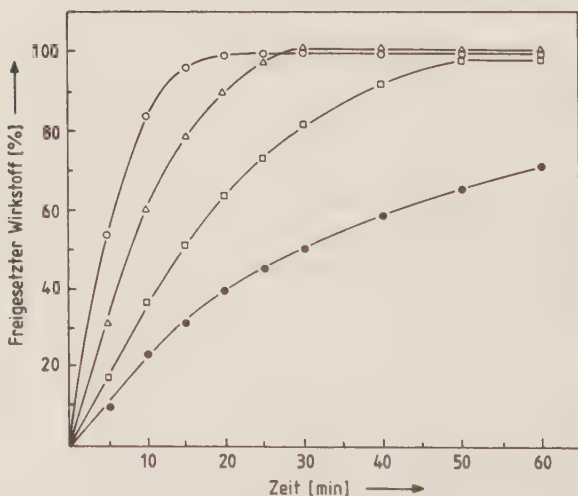


Abb. 37 Veränderungen im Freisetzungprofil des Isonikotinsäurehydrazidpräparates E in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Lagerungstemperatur 30°C)

- ○ - Eingangsbestimmung - □ - 12 Monate Lagerung
 - △ - 6 Monate Lagerung - ● - 24 Monate Lagerung

1.6 Phenobarbital

Von den fünf mit 15 mg dosierten Phenobarbital-Zubereitungen erwiesen sich A und B bei einer Lagerung bei 30°C als stabil und zeigten eine mittlere relative Dissolutioneffizienz von 90% bzw. 92%.

Bei den Präparaten C, D und E konnte kein einheitliches Freisetzungsverhalten bei erhöhter Lagerungstemperatur gefunden werden (Abb. 38).

Präparat C wies beim 6-Monatswert eine Verbesserung der Freisetzungseigenschaften auf, die aber nach einem Jahr nicht mehr festzustellen war.

Auch Präparat E zeigte eine Verbesserung der Freisetzungseigenschaften. Die relative Dissolutioneffizienz stieg dadurch um Werte zwischen 7% und 11%.

Bei Zubereitung D war im zweiten Jahr eine Verschlechterung der relativen Dissolutioneffizienz um etwa 9% nachweisbar.

Da diese Ergebnisse den bei 20°C gefundenen entsprachen, war kein Einfluß der erhöhten Lagertemperatur bei den Phenobarbital-Tabletten mit 15 mg Arzneistoff festzustellen.

Zubereitungen, die 100 mg Arzneistoff enthielten (F, G, H), unterlagen ebenfalls keiner durch die erhöhte Temperatur bedingten Veränderung der Freisetzung.

Präparat F erreichte im Mittel der Lagerungen eine relative Dissolutioneffizienz von 90% und wies damit ein einheitliches Freisetzungsverhalten auf. Die Präparate G und H zeigten nur geringfügige Unterschiede der relativen Dissolutioneffizienz bei den Nachprüfungen nach 6, 12 und 24 Monaten.

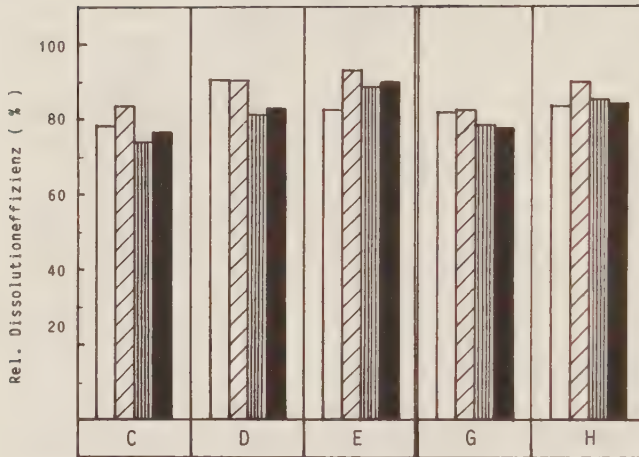


Abb. 38 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei fünf der Phenobarbital-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 30°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

1.7 Tolbutamid

Vier von sechs der untersuchten Tolbutamid-Zubereitungen (A, B, C, F) zeigten das gleiche Freisetzungsverhalten wie bei Lagerung bei 20°C.

Die Zubereitungen C und F waren bei der erhöhten Temperatur von 30°C stabil und erreichten eine mittlere relative Dissolutioneffizienz von etwa 93% bzw. 80%.

Die Präparat A und B wiesen geringfügige Schwankungen im Freisetzungsverhalten auf, die aber zu keiner Beeinträchtigung der Verfügbarkeit in vitro führten (Abb. 39).

Ein von der Lagerung bei 20°C abweichendes Verhalten wurde dagegen bei Präparat D und E gefunden.

Präparat D erwies sich bei 30°C in seinen Freisetzeigenschaften als stabil. Es wurde eine mittlere relative Dissolutioneffizienz von etwa 77% bei den Nachprüfungen festgestellt.

Bei Präparat E trat eine Verschlechterung der Freisetzeigenschaften nach 6 Monaten Lagerung ein, welche nach 12 und 24 Monaten wieder rückläufig war.

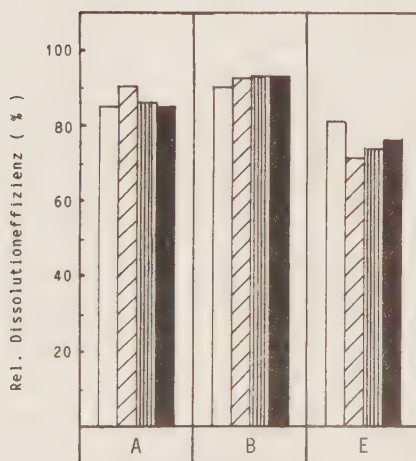


Abb. 39 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei drei der Tolbutamid-Tablettenpräparate in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 60 Minuten, Lagerungstemperatur 30°C)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

2. Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf die Freisetzungsstabilität

Neben der Lagerungstemperatur zeigt die Luftfeuchte Auswirkungen auf die Stabilität der Verfügbarkeit bei Tabletten. So wurden insbesondere bei deutlich erhöhten Luftfeuchten während der Lagerung Freisetzungsinstabilitäten festgestellt (19, 22).

Zur Untersuchung dieses Einflusses wurden Bestimmungen der Verfügbarkeit in vitro an Tablettenpräparaten durchgeführt, die unter definierten Luftfeuchten aufbewahrt worden waren. Als Lagerbedingungen wurden Luftfeuchtigkeiten von 35% und 85% relativer Feuchte bei Temperaturen von 20°C und 30°C gewählt. In einigen Fällen erfolgten auch Einlagerungen bei 40°C unter definierten Feuchten. Nachprüfungen erfolgten nach 6, 12 und 24 Monaten.

Einbezogen wurden Tabletten mit Chinidinsulfat, Hydrochlorothiazid, Isonikotinsäurehydrazid, Phenobarbital und Tolbutamid. Die Zubereitungen wurden in der Regel ohne Packmaterialien aufbewahrt. In bestimmten Fällen erfolgte zusätzlich eine Lagerung in der Originalverpackung (Tab. 10).

2.1 Einfluß von niedriger Luftfeuchte

Bei niedriger Luftfeuchte von 35% gelagerte Zubereitungen zeigten in der Regel kein unterschiedliches Freisetzungsverhalten wie bei normaler Lagerung in der Originalverpackung bei 20°C.

So wiesen die Chinidinsulfat-Zubereitung A und die Hydrochlorothiazid-Zubereitung B, beide bei 20°C eingelagert, ebenso wie die bei 40°C eingelagerte Hydrochlorothiazid-Zubereitung C kein verändertes Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit von der Lagerung und niedriger Luftfeuchte auf.

Präparat		Lagerungsbedingungen					
		35% rel. Feuchte			85% rel. Feuchte		
		20°C	30°C	40°C	20°C	30°C	40°C
Chinidinsulfat	A	+					
	C						+
Hydrochlorothiazid	B	+					+
	C			+		+	
Isoniazid	A	+					
	C				+ *)		
	D	+			+		
Phenobarbital	B						+
	D	+	+			+	
	E		+			+	
	H		+				
Tolbutamid	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+ *)		+	+ *)	+
	D				+ *)		
	E				+		

Tab. 10 Einlagerungen von Handelspräparaten unter definierten Luftfeuchten über 6, 12 und 24 Monate

*) Einlagerungen mit und ohne Packmaterial

Auch die bei 20°C und 35% relativer Feuchte eingelagerten Isonikotinsäurehydrazid-Präparate A und D wiesen keine Veränderungen im Freisetzungsverhalten auf.

Die Untersuchung der Freisetzungstabilität bei niedriger Luftfeuchte ergab bei den bei 30°C gelagerten Phenobarbital-Zubereitungen E und H nur geringfügig andere Ergebnisse als unter normalen Bedingungen in der Originalverpackung (Abb. 40). Zubereitung D zeigte bei einer Lagerung bei 20 °C und 35% relativer Feuchte praktisch keine Instabilität der Freisetzung. Bei Erhöhung der Lagerungstemperatur auf 30°C war

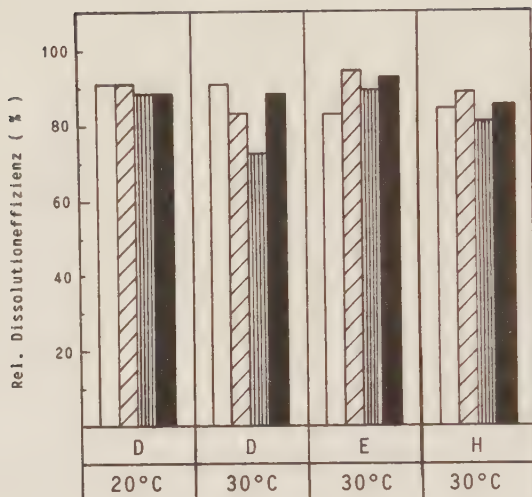


Abb. 40 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz von drei der handelsüblichen Phenobarbital-Tablettenpräparate in Abhängigkeit von Lagerzeit und erniedrigter Luftfeuchte (Untersuchungszeitraum 60 Minuten)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
 ▩ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

eine Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz bis zur Nachprüfung nach 12 Monaten von fast 20% nachweisbar. Von den Tolbutamid-Zubereitungen wurden A und B unter erniedrigter Luftfeuchte gelagert (Abb. 41). Berücksichtigt wurden bei Zubereitung A Lagerungstemperaturen von 20°C, 30°C und 40°C, bei Zubereitung B solche von 20°C und 30°C. Die beiden Zubereitungen wiesen bei allen Lagerungswerten eine gute Freisetzungstabilität auf.

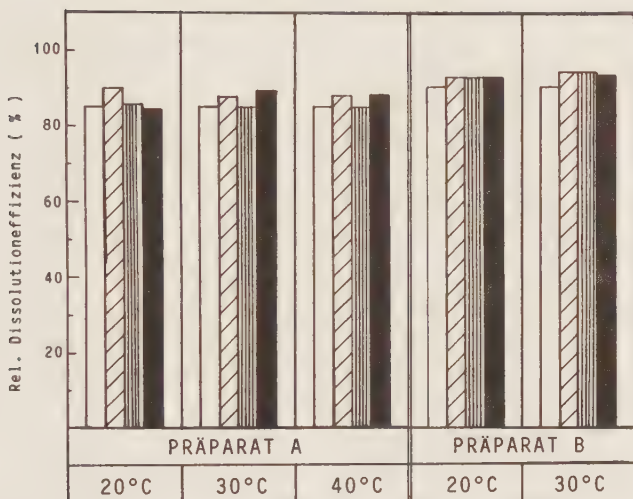


Abb. 41 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz von zwei der handelsüblichen Tolbutamid-Tablettenpräparate in Abhängigkeit von Lagerzeit und erniedrigter Luftfeuchte (Untersuchungszeitraum 60 Minuten)

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
 ▩ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

2.2 Einfluß von hoher Luftfeuchte

Eine Einlagerung unter erhöhter Luftfeuchte über 24 Monate führte zu deutlichen Veränderungen im Löseverhalten der untersuchten Präparate.

Bei der bei 40°C und 85% relativer Feuchte gelagerten magensaftresistenten Chinidinsulfatzubereitung C trat nach 6 Monaten kein Zerfall des Präparates innerhalb eines Prüfungszeitraumes von 120 Minuten mehr ein. Eine Arzneistofffreisetzung konnte nicht mehr nachgewiesen werden.

Das hydrochlorothiazidhaltige Präparat B zeigte bei der Lagerung bei 40°C und 85% relativer Feuchte eine deutliche Verbesserung der Freisetzung bereits nach 6 Monaten. Dabei wurden im Mittel Zunahmen der relativen Dissolutioneffizienz von 32% festgestellt.

Das Dragéepräparat C, welches Hydrochlorothiazidrutosid enthielt, wies bei der Lagerung bei 30°C unter erhöhter Luftfeuchte eine trotz großer Schwankungen der Einzelwerte signifikante Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz auf (Abb. 42).

Die Isonikotinsäurehydrazid-Zubereitung C zeigte eine Verschlechterung des Löseverhaltens bei einer Lagerung bei 20°C und 85% relativer Feuchte. Diese Veränderung war nur bis zur zwanzigsten Minute Meßzeit nachweisbar (Abb. 43). Daher wurde nur eine geringfügige Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz sichtbar. Präparat D war unter den selben Lagerungsbedingungen stabil.

Bei den phenobarbitalhaltigen Tablettenpräparaten B und D wurde eine deutliche Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz von 33% bzw. 21% nachgewiesen. Bei Zubereitung B, die bei 30°C aufbewahrt wurde, erfolgte die Abnahme kontinuierlich im Laufe der zwei Jahre. Präparat D wies die Verschlechterung der Freisetzung bereits nach 6 Monaten der Lagerung bei 20°C auf. Bei den Nachprüfungen nach 12 und 24 Monaten konnte keine weitere Veränderung mehr beobachtet werden (Abb. 44). Die Zubereitung E, bei 30°C und 85% relativer Feuchte gelagert, zeigte kein von bei Lagerung in der Originalverpackung bei 20°C und 30°C gefundenen Ergebnissen abweichendes Freisetzungsverhalten.

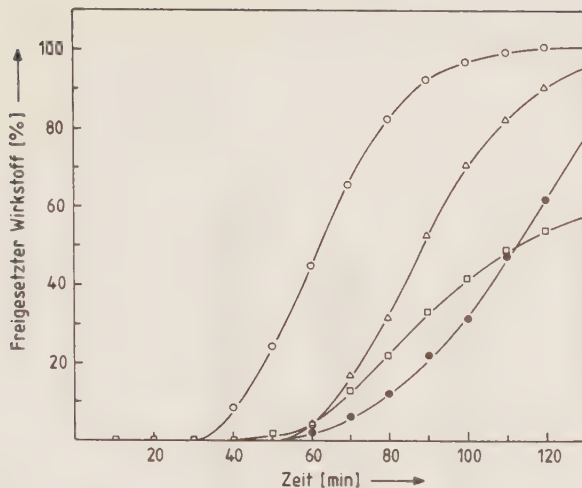


Abb. 42 Veränderung der Freisetzung des Hydrochlorothiazidrutosid-Drageepräparates (C) in Abhängigkeit von Lagerzeit und Lagerbedingungen (Lagerung bei 30°C, 85% relativer Feuchte)

-○- Eingangsbestimmung -□- 12 Monate Lagerung
 -△- 6 Monate Lagerung -●- 24 Monate Lagerung

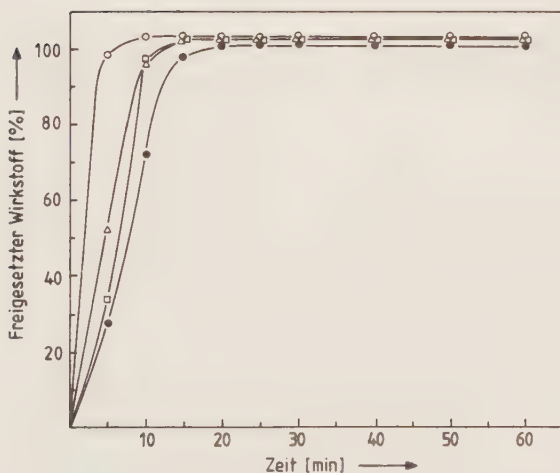


Abb. 43 Veränderung der Freisetzung des Isonicotinsäurehydrazid-präparates C in Abhängigkeit von Lagerzeit und Lagerbedingungen (Lagerung bei 30°C, 85% relativer Feuchte)

-○- Eingangsbestimmung -□- 12 Monate Lagerung
 -△- 6 Monate Lagerung -●- 24 Monate Lagerung

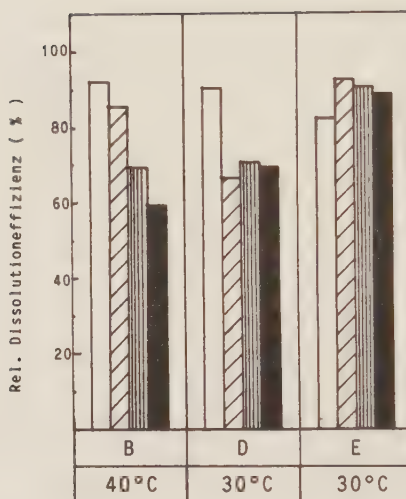


Abb. 44 Veränderung der relativen Dissolutioneffizienz von drei handelsüblichen Phenobarbital-Tablettenpräparaten in Abhängigkeit von Lagerzeit und erhöhter Luftfeuchte

□ Eingangsbestimmung ▨ 12 Monate Lagerung
 ▤ 6 Monate Lagerung ■ 24 Monate Lagerung

Zubereitungen mit Tolbutamid waren in der Regel unter erhöhter Luftfeuchte als stabil zu bezeichnen. Nur bei den Präparaten B und D waren Freisetzungsinstabilitäten festzustellen. So kam es bei B nach einer Lagerung bei 40°C zu einer Verschlechterung der Freisetzung besonders in der Anfangsphase der Freisetzung (Abb. 45). Zubereitung D, bei der nach einer Lagerung bei 20°C eine kontinuierliche Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit festzustellen war, zeigte dagegen einen Rückgang der relativen Dissolutioneffizienz von fast 20% (Abb. 46).

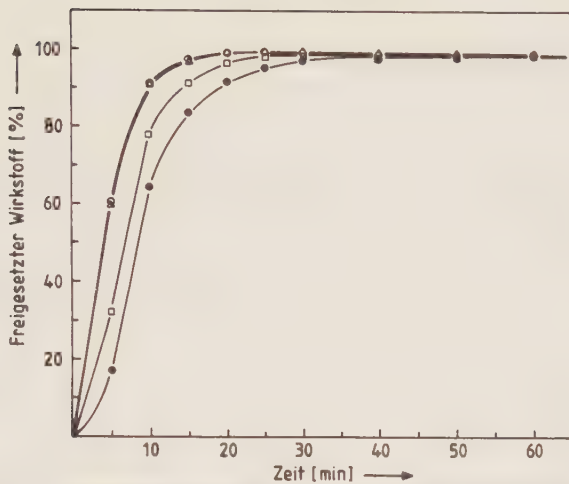


Abb. 45 Veränderung der Freisetzung des Tolbutamid-Tablettenpräparates B in Abhängigkeit von Lagerzeit und Lagerbedingungen (Lagerung bei 40°C, 85% relativer Feuchte)

- ○ - Eingangsbestimmung - □ - 12 Monate Lagerung
 - △ - 6 Monate Lagerung - ● - 24 Monate Lagerung

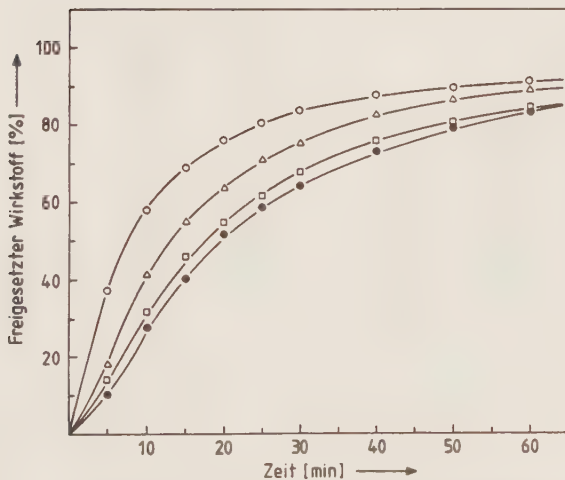


Abb. 46 Veränderung der Freisetzung des Tolbutamid-Tablettenpräparates D in Abhängigkeit von Lagerzeit und Lagerbedingungen (Lagerung bei 20°C, 85% relativer Feuchte)

- ○ - Eingangsbestimmung - □ - 12 Monate Lagerung
 - △ - 6 Monate Lagerung - ● - 24 Monate Lagerung

2.3 Einfluß des Packmaterials

Einflüsse von Packmaterialien auf die physikalische Stabilität von Tablettenpräparaten müssen berücksichtigt werden. So ist aus Untersuchungen bekannt, daß bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte eine Abnahme der Freisetzung aus Tabletten in Abhängigkeit von zunehmender Wasserdampfdurchlässigkeit der verwendeten Packmittel möglich ist. Wasserdampfdichte Packungen wie beispielsweise Glas oder einige Aluminiumverbundfolien verhindern dagegen eine Freisetzungsinstabilität (21, 22).

In den folgenden Untersuchungen wurden das Isonikotinsäurehydrazid-Präparat C sowie die Tolbutamid-Präparate B und D unverpackt und in der Originalverpackung 24 Monate unter definierten Feuchten gelagert.

Die Zubereitungen waren in unterschiedlichen Packmaterialien im Handel. So wurde das Isonikotinsäurehydrazid-Präparat in Kunststoffkruken zu je 50 Tabletten, die Tolbutamid-Zubereitungen dagegen in Blisterstreifen zu je 10 Tabletten geliefert. Zusätzlich wurden auch die Sekundärpackmittel mit eingelagert.

Ergebnisse der Untersuchungen

Tolbutamid-Präparat B wurde bei 30°C, 35% und 85% relativer Feuchte gelagert, die anderen Zubereitungen bei 20°C, 85% relativer Feuchte.

Das Tolbutamid-Präparat B zeigte unverpackt und in der Originalverpackung bei niedriger Luftfeuchte keine Veränderungen der Freisetzungseigenschaften. Bei Lagerung unter hoher Luftfeuchte war bei allen Zubereitungen eine Freisetzungsinstabilität nachzuweisen (Abb. 47).

So kam es bei den Zubereitungen zu einer gleichmäßigen Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz während der Lagerung. Besonders deutlich war diese Verschlechterung bei Tolbutamid-Präparat D.

Wie die Befunde zeigten, war in keinem der untersuchten Fälle eine Stabilisierung des Freisetungsverhaltens durch die Verpackung nachweisbar.

Beim statistischen Vergleich der Eingangswerte mit dem Wert nach zwei Jahren konnten bei Präparat D signifikant schlechtere Freisetzungswerte bei Lagerung im Packmaterial als bei den ohne Verpackung unter gleichen Bedingungen gelagerten Tabletten gefunden werden.

Eine Überprüfung der Tablettengewichte vor und nach der Lagerung bei niedrigen und hohen Luftfeuchten zeigte, trotz zum Teil deutlicher Freisetzungsinstabilitäten, keine signifikante Zu- oder Abnahme, die durch Wasserauf- bzw. Abnahme bedingt war. Auch der Vergleich der unverpackt und in der Originalverpackung gelagerten Zubereitungen ergab keine hiervon abweichenden Befunde.

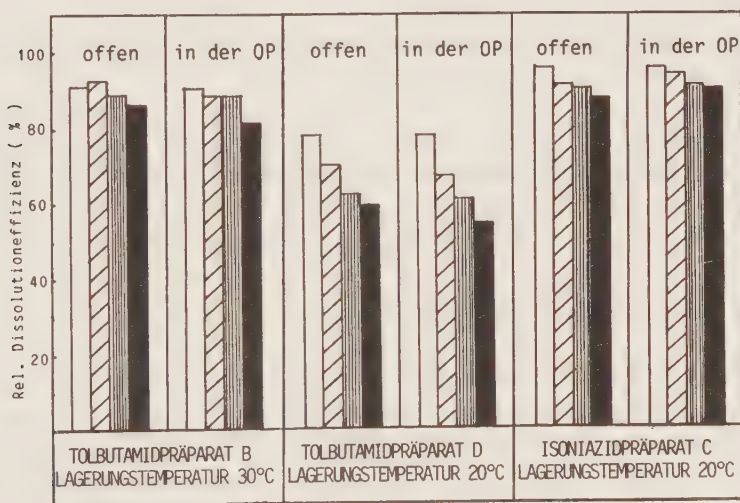


Abb. 47 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz von Isonicotinsäurehydrazid- und Tolbutamid-Tablettenpräparaten bei Lagerung mit und ohne Packmittel unter erhöhter Luftfeuchte.

(Untersuchungszeitraum 60 Minuten)

- | | |
|----------------------|----------------------|
| □ Eingangsbestimmung | ▨ 12 Monate Lagerung |
| ▤ 6 Monate Lagerung | ■ 24 Monate Lagerung |

2.4 Unterschiede der Bruchfestigkeit nach einer Lagerung über 24 Monate

Eine Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tablettenpräparaten wird in der Regel zur Beurteilung physikalischer Veränderungen herangezogen. Befunden der Literatur zufolge ist die Korrelation von Veränderungen von Bruchfestigkeit und Freisetzungsverhalten nur begrenzt möglich.

So wurde beispielsweise eine Zunahme der Härte nach Lagerung bei niedriger Luftfeuchte bei frisch hergestellten Tabletten beobachtet (15, 48). Diese durch Feuchtigkeitsverlust aufgetretene Zunahme der Tablettenhärte war jedoch ohne Einfluß auf das Freisetzungsverhalten. Andere Befunde ergaben eine lagerungsbedingte Zunahme der Tablettenhärte bei gleichzeitiger Abnahme der Freisetzung (18, 19).

Bei den hier vorliegenden Untersuchungen erfolgte die Bestimmung der Bruchfestigkeit nach einer Lagerung bei 24 Monaten unter erhöhter Luftfeuchte.

Diese Befunde wurden mit denen verglichen, die nach Lagerung unter praxisnahen Bedingungen (20°C, in der Originalverpackung ohne normierte Luftfeuchte) für die Bruchfestigkeit festzustellen waren.

Ergebnisse der Untersuchungen

Die bei den Untersuchungen gefundenen Bruchfestigkeiten der 20°C-Einlagerungen lagen zwischen 10 und 129 N, wobei die Standardabweichungen zwischen 1 bis 17 N schwankten. Einige der Zubereitungen wiesen zu geringe Bruchfestigkeiten auf. So wurden bei den Phenobarbitalpräparaten A und B Werte von 13 N und 10 N gefunden. Da diese Zubereitungen nicht in Blisterpackungen im Handel waren, konnte sie trotz der geringen Bruchfestigkeit der Packung unzerstört entnommen werden.

Unter dem Einfluß einer niedrigen und hohen Luftfeuchte konnte eine zum Teil deutliche Verringerung der Bruchfestigkeit im Vergleich mit den bei 20°C ohne Normierung

Arzneistoff	Präparat	Lagerung bei 20°C in OP		Lagerung offen bei 35% rel.F.		
		$\bar{x}$	s	Temp	$\bar{x}$	s
Chinidinsulfat	A	41 N	8 N	20°C	38 N	4 N
Hydrochlorothiazid	B	54 N	3 N	20°C	53 N	3 N
Isoniazid	A	48 N	3 N	20°C	44 N	2 N
	D	39 N	8 N	20°C	42 N	18 N
Phenobarbital	D	29 N	3 N	20°C	27 N	2 N
	D			30°C	22 N	4 N
	E	46 N	11 N	30°C	46 N	6 N
	H	68 N	6 N	30°C	47 N	5 N
Tolbutamid	A	62 N	14 N	20°C	60 N	10 N
	A			30°C	47 N	12 N
	A			40°C	22 N	4 N
	B	113 N	10 N	20°C	117 N	9 N
	B			30°C	101 N	4 N
	B			30°C*	116 N	7 N

Tab. 11 Vergleich der Bruchfestigkeit von neun Tablettenpräparaten nach Lagerung bei niedriger Luftfeuchte mit Werten einer praxisnahen Lagerung bei 20°C

*) Lagerung in der Originalverpackung unter definierter Luftfeuchte

der Luftfeuchte gefundenen Ergebnissen beobachtet werden. (Tab. 11, 12). Dabei war ein zusätzlicher Effekt der Lagerungstemperatur nachweisbar.

So kam es bei Tolbutamid-Präparat A zu einer deutlich verminderten Bruchfestigkeit auch unter Einfluß der erhöhten Lagerungstemperatur. Verglichen mit dem Wert bei 20°C konnte sowohl nach Lagerung bei 35% als auch 85% relativer Feuchte bei 40°C nur noch ein Drittel der Bruchfestigkeit festgestellt werden. Wie vorausgegangene Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit zeigten, war damit aber keine

Arzneistoff	Präparat	Lagerung bei 20°C in OP		Lagerung offen bei 85% rel.F.		
		$\bar{x}$	s	Temp	$\bar{x}$	s
Hydrochlorothiazid	B	54 N	3 N	40°C	36 N	2 N
INH	C	40 N	6 N	20°C	45 N	6 N
				20°C*	47 N	8 N
	D	39 N	8 N	20°C	44 N	13 N
Phenobarbital	B	10 N	3 N	40°C	7 N	1 N
	D	29 N	3 N	30°C	15 N	1 N
	E	46 N	11 N	30°C	43 N	10 N
Tolbutamid	A	62 N	14 N	20°C	58 N	13 N
	A			30°C	54 N	8 N
	A			40°C	27 N	5 N
	B	113 N	10 N	20°C	111 N	9 N
	B			30°C	101 N	6 N
	B			30°C*	112 N	7 N
	B			40°C	58 N	6 N
	D	67 N	7 N	20°C	50 N	5 N
				20°C*	60 N	7 N

Tab. 12 Vergleich der Bruchfestigkeit von neun Tablettenpräparaten nach Lagerung bei hoher Luftfeuchte mit Werten einer praxisnahen Lagerung bei 20°C

*) Lagerung in der Originalverpackung unter definierter Luftfeuchte

Freisetzungsinstabilität verbunden.

Im Fall der Tolbutamidzubereitungen konnte auch ein stabilisierender Einfluß des Packmaterials festgestellt werden. So war die Bruchfestigkeit bei Lagerung in der Verpackung in der Regel unverändert, während es bei den offen gelagerten Tabletten zu einer Abnahme der Bruchfestigkeit gekommen war. Auch hierin unterschieden sich Veränderungen in Bruchfestigkeit und Freisetungsverhalten.

3. Einfluß von Filmüberzügen

Aus magensaftresistenten Präparaten wird der Wirkstoff nach Quellen und Auflösen des Überzugmaterials im alkalischen Milieu freigesetzt. Bei solchen Zubereitungen stellt dieser Vorgang den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Freisetzung dar. Als Ursache für Veränderungen der Verfügbarkeit wurden chemische Instabilitäten der Überzugmaterialien festgestellt (49, 50, 51, 52).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des Überzugmaterials auf die Freisetzungsstabilität an einigen Beispielen untersucht.

Neben den bereits beschriebenen Zubereitungen mit Chinidinsulfat (Präparat C) und Hydrochlorothiazid (Präparat C) wurden insbesondere neun Handelspräparate mit Phenylbutazon (A - I) untersucht. Aufgrund von Nebenwirkungen, wie Magen- und Darmreizungen, sind Zubereitungen mit diesem Arzneistoff in der Regel in überzogener Form im Handel. Es können aber auch Tablettenpräparate gefunden werden.

Ergebnisse der Untersuchungen

An den Phenylbutazon-Präparaten, deren 6 und 18-Monatswerte bereits vorlagen (53), wurde der Einfluß der Filmüberzüge nach einer Lagerung über 70 Monate bei 20°C in der Originalverpackung untersucht.⁺⁾

Drei der Zubereitungen (B, C und F) wiesen dabei ein unverändertes Freisetzungsverhalten auf. Geringfügige Schwankungen der relativen Dissolutioneffizienz blieben ohne Einfluß auf die Freisetzungsstabilität. Bei den anderen Präparaten konnten zum Teil erhebliche Verschlechterungen der Freisetzung beobachtet werden (Abb. 48).

⁺⁾ Die Untersuchungen erfolgten abweichend von den Angaben der USP mit der Paddlemethode bei 50 Upm

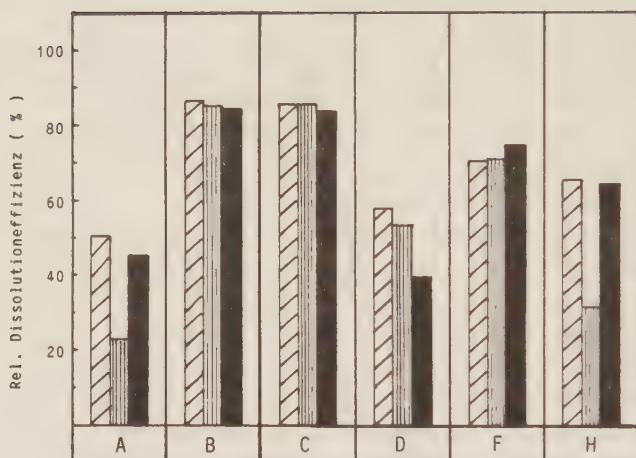


Abb. 48 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei sechs der untersuchten Phenylbutazon-Zubereitungen in Abhängigkeit von der Lagerdauer (Untersuchungszeitraum 60 Minuten)

▨ 6 Monate Lagerung bei 20°C
▤ 18 Monate Lagerung bei 20°C
■ 70 Monate Lagerung bei 20°C

So zeigten die Präparate A und H nach 18 Monaten Lagerung eine um die Hälfte verschlechterte relative Dissolutioneffizienz. Die Veränderung war nach 70 Monaten bei 20°C nicht mehr nachzuweisen. Eine bleibende Verschlechterung konnte bei Präparat D festgestellt werden. Diese Zubereitung wies im Laufe der Lagerung eine kontinuierliche Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz auf, die nach 70 Monaten bei etwa 20% lag.

Drei der untersuchten Zubereitungen (E, G und I) waren in ihrem Freisetungsverhalten deutlich schlechter als die übrigen Präparate.

In diesen Fällen erfolgte eine Ausdehnung des Untersuchungszeitraumes auf 120 Minuten. Präparat I wies auch nach zwei Stunden praktisch keine Freisetzung auf. Zubereitung G zeigte eine geringfügige Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz nach 18 Monaten, die keinen Einfluß auf das Freisetungsverhalten nach 70 Monaten hatte. Nur für Zubereitung E war eine kontinuierliche Verringerung der freigesetzten Menge an Arzneistoff festzustellen (Abb. 49).

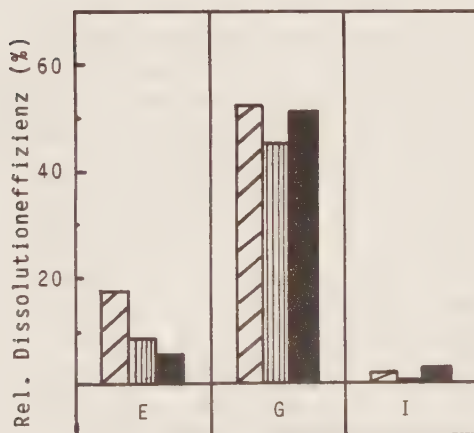


Abb. 49 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei drei der untersuchten Phenylbutazon-Zubereitungen in Abhängigkeit von der Lagerdauer (Untersuchungszeitraum 120 Minuten)

- ▨ 6 Monate Lagerung bei 20°C
- ▤ 18 Monate Lagerung bei 20°C
- 70 Monate Lagerung bei 20°C

Eine Identifizierung verwendeter Überzugsmaterialien ergab folgende Ergebnisse:

Bei der in ihrem Freisetungsverhalten bereits beschriebenen magensaftresistenten Chinidinsulfatzubereitung C wurde Celluloseacetatphthalat als Filmbildner identifiziert. Bei der Hydrochlorothiazidzubereitung (C) handelte es sich um ein Zuckerdragée.

Die bei den Phenylbutazon-Zubereitungen gefundenen Überzugsmaterialien können Tabelle 13 entnommen werden.

Präparat	Darreichungsform	Überzugsmaterial
A	Tablette	Zucker (Saccharose)
B	Dragée	Zucker (Saccharose)
C	Tablette	Polymethacrylat (mr)
D	Dragée	Zucker (Saccharose)
E	Lacktablette	Polymethacrylat (sr)
F	Tablette	
G	Dragée	HPMCP
H	Dragée	Polymethacrylat (mr)
I	Dragée	nicht eindeutig bestimmbar

Tab. 13 Überzugsmaterialien bei neun untersuchten Phenylbutazon-Tabletten- und dragéepräparaten

(mr) = magensaftresistent

(sr) = speichelresistent

4. Diskussion der Ergebnisse

Durch Überprüfung der Lösungsgeschwindigkeit wurde der Einfluß verschiedener Lagerungsbedingungen auf die Freisetzungsstabilität untersucht. Dabei wurde der Einfluß einer erhöhten Lagerungstemperatur ebenso geprüft, wie der von niedriger und hoher Luftfeuchte.

Für die einzelnen Zubereitungen ergab sich dabei ein uneinheitliches Bild. So waren Verbesserungen des Freisetzungsverhaltens ebenso zu beobachten wie dessen Verschlechterung. Andererseits wies eine Reihe von Zubereitungen auch bei erhöhter Lagerungstemperatur und Luftfeuchte ein stabiles Freisetzungsverhalten auf.

Eine Interpretation der gefundenen Veränderungen ist schwierig, da weder Art noch Menge der Hilfsstoffe noch die Herstellungsbedingungen und Lagerung der Präparate im Betrieb bekannt sind. Unter anderem erscheinen Einflüsse von Teilchengröße und Modifikation der verwendeten Arzneistoffe als denkbar. Obwohl bei vielen Substanzen mehrere Modifikationen mit unterschiedlichen Lösungseigenschaften bekannt sind (11, 12, 13), wurden Modifikationsänderungen als Ursache von Freisetzungsinstabilitäten bei Tabletten, soweit uns bekannt, bisher nicht beschrieben.

Die im Falle der Tolbutamid-Zubereitung D durchgeführte Bestimmung der vorliegenden Modifikationen durch Infrarotspektroskopie mit Hilfe von Kaliumbromidpreßlingen (54) erbrachte keinen Hinweis auf Zusammenhänge von Freisetzungsinstabilität und Modifikationsänderung.

Ein Vergleich der unter normalen Bedingungen gelagerten, stabilen Tabletten mit den unter erhöhter Luftfeuchte gelagerten, instabilen Tabletten zeigte in beiden Fällen die gleiche Modifikation (Abb. 50).

Untersucht man die Zubereitungen auf verwendete Stärkezusätze, Zuckerarten und Fettsäurekomponenten der Schmiermittel, so konnten sehr ähnliche Hilfsstoffe bei allen Präparaten gefunden werden (Tab. 45). Rückschlüsse auf beobachtete Freisetzungsinstabilitäten waren daher nicht möglich.

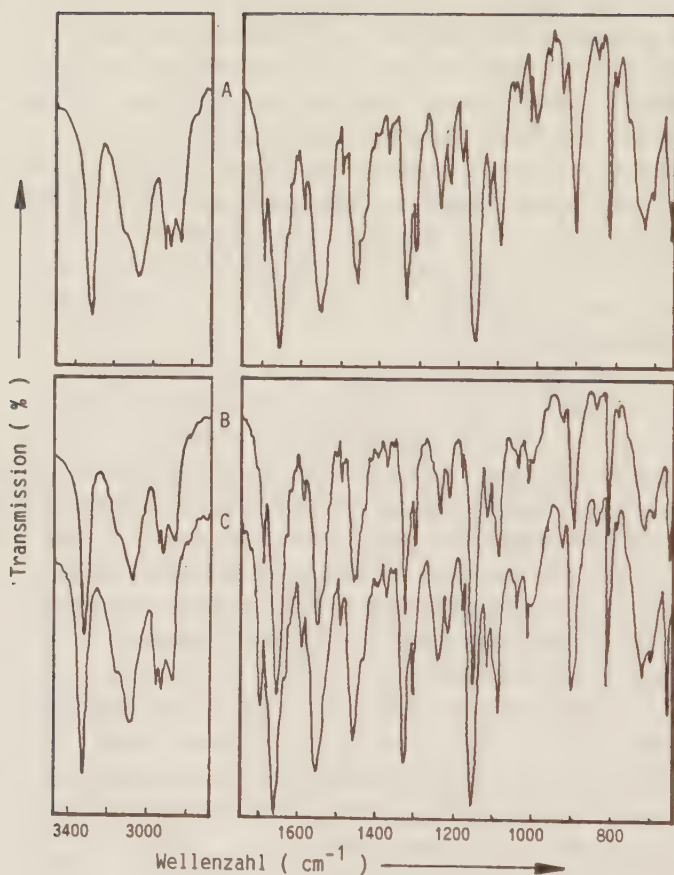


Abb. 50 Infrarotspektrum von Tolbutamid in Tablettenpräparat D nach 24 Monaten Lagerung bei 20°C
Kurve A Tolbutamid-Reinsubstanz
Kurve B Lagerung bei 20°C in der Originalverpackung ohne Berücksichtigung der Luftfeuchte
Kurve C Lagerung offen bei 85% relativer Feuchte

Zur Aufklärung derartiger Einflußfaktoren wurden deshalb weitergehende Untersuchungen mit insgesamt 32 Phenylbutazon bzw. Dexamethason-Tablettenpräparaten in einer weiteren Arbeit durchgeführt.

Abweichend von Angaben der Literatur (22) konnte jedoch bei laktosehaltigen Zubereitungen kein destabilisierender Effekt in allen Fällen durch erhöhte Luftfeuchte festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Literaturbefunden wurde bei 40°C und 85% relativer Feuchte keine verstärkte Wasseraufnahme beobachtet.

Da die hygroskopische Grenzfeuchte von Laktose bei 25°C mit 93,6 % relativer Feuchte angegeben wurde (55), ist erst bei Feuchten oberhalb dieser Grenze eine deutliche Wasseraufnahme durch Laktose zu erwarten.

Denkbar ist ferner ein Einfluß von Sprengmitteln unter Berücksichtigung der Herstellungsbedingungen. So wiesen mehrere Zubereitungen nach der Lagerung Instabilitäten in der Zerfallsphase auf.

Die Einflußnahme von Veränderungen bei Überzugsmaterialien auf die Freisetzungstabilität läßt sich am Beispiel der Chinidinsulfat-Zubereitung C nachweisen. Als Ursache für die deutliche Verschlechterung der Freisetzungseigenschaften unter erhöhter Temperatur und Luftfeuchte ist eine hydrolytische Zersetzung des als Überzugsmaterial verwendeten Celluloseacetatphthalats anzunehmen. Ein solcher Abbau führt zu einem Verlust der Löseeigenschaften des Filmbildners im alkalischen Milieu (49, 50).

Bei Bestimmung der Bruchfestigkeit ergaben sich unter dem Einfluß niedriger und hoher Luftfeuchten zwar deutlich geringere Werte als bei den Vergleichen bei Lagerung ohne Normierung der Luftfeuchte. Eine Korrelation von Veränderungen von Bruchfestigkeit und Lösungsgeschwindigkeit war jedoch praktisch nicht möglich.

Deutlich negative Einflüsse auf die Freisetzungstabilität ließen sich für die erhöhte Luftfeuchte von 85% nachweisen. So war bei 7 der 16 ohne Verpackung eingelagerten Präparate eine Verschlechterung, lediglich bei zwei eine Verbesserung der Freisetzungseigenschaften festzustellen. Eine erhöhte Lagerungstemperatur vermag negative Effekte noch zu verstärken.

Bemerkenswert erscheint, daß unter den Prüfbedingungen von 20°C bzw. 30°C und 85% relativer Feuchte von den als Primärpackmitteln verwendeten Kruken und Blistern kein stabilisierender Einfluß auf die Freisetzung ausgeübt wurde. Die drei vergleichsweise in ihren Packmaterialien eingelagerten Präparate wiesen praktisch die gleiche Freisetzungsinstabilität wie die ohne Verpackung eingelagerten Tabletten auf. Im Fall des Phenylbutazonpräparates E führte die Verwendung des von der USP geforderten Prüfmediums zu einer Beeinträchtigung des Freisetzungsverhaltens. Bei dieser Zubereitung konnte ein speichelresistenter, nur im sauren Milieu löslicher Polymethacrylatlack infrarotspektroskopisch nachgewiesen werden. Die Lacktablette wies deshalb im vorgesehenen Prüfmedium Künstlicher Darmsaft ohne Enzyme (USP XXI, pH 7,50) eine deutlich schlechtere Freisetzung als andere Zubereitungen auf.

III. Freisetzung und Freisetzungsstabilität schwerlöslicher Arzneistoffe in Abhängigkeit von Bestandteilen der Tablettenrezeptur

Bei der Überprüfung der Freisetzungsstabilität in vitro von Tablettenpräparaten des Handels ist eine Erklärung der Ursachen gefundener Veränderungen dadurch erschwert, daß genaue Informationen über die Vorgeschichte der Zubereitungen, wie etwa Herstellungsbedingungen und Rezepturbestandteile, fehlen.

Bisher bereits beschriebene Untersuchungen über Einflüsse von Rezepturbestandteilen wie Bindemittel (15, 19) oder auch Füllmittel (22, 56) und Sprengmittel (24, 25) zeigten widersprüchliche Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher eine Überprüfung der Freisetzungsstabilität in Abhängigkeit von zahlreichen Rezepturvarianten durchgeführt.

Insgesamt wurden 12 Chargen Dexamethason-Tablettenrezepturen, sowie 20 Chargen Phenylbutazon-Tablettenrezepturen unter verschiedenen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen bis zu 60 Monate eingelagert und untersucht.

Bei den verwendeten Zubereitungen handelte es sich um Herstellungschargen, die im Arbeitskreis von Prof. Thoma zur Untersuchung von Hilfsstoffeinflüssen bei Dexamethason-Präparaten (57) und Phenylbutazon-Präparaten (53) hergestellt und eingelagert worden waren.

Die nach Herstellung durchgeführte Wirkstofffreisetzung wurde dazu mit den nach 36 bzw. 60 Monaten gefundenen Freisetzungsgeschwindigkeiten verglichen.

1. Befunde bei Dexamethason-Tablettenrezepturen

In die Untersuchungen wurden 12 Chargen (D 1 bis D 12) rezepturmäßig hergestellter Zubereitungen einbezogen, welche über 36 Monate bei 20°C ohne Normierung der Luftfeuchte in dicht verschlossenen Glasflaschen gelagert worden waren. Die Ausgangsrezeptur entsprach einer Vorschrift der Pharmacopoea Nordica, Editio Danica, Addendum 1968 (58) für Prednisolon-Tabletten, wobei Dexamethason an Stelle von Prednisolon eingesetzt wurde.

Dexamethason	1,0
Lactose	80,0
Amylum Solani	85,0
Mucilago gelatinae 4%	q.s.
Magnesii stearas et Talcum (1 + 9)	10,0
für 1000 Tabletten à 180 mg; Einzeldosis 1,0 mg	

Ausgangsrezeptur der Dexamethason-Tablettenpräparate

Bei dieser Ausgangsrezeptur wurden Teilchengröße, Laktoseanteil, Bindemittelgehalt und -art, Gleitmittel sowie die Auswirkungen eines Kaltnetzters und die Einflüsse von Copräcipitaten untersucht (Tab. 14).

Chargenbez.	Rezepturvarianten
D 1	Preßdruck 0,5 t/cm ² Wirkstoffteilchengröße bis 10 µm Laktoseanteil der inneren Phase 51,5% Bindemittel Gelatine 4% Gleitmittel I 0,563%
D 2	Preßdruck 1,0 t/cm ²
D 3	Wirkstoffteilchengröße bis 250 µm
D 4	Laktoseanteil der inneren Phase 30%
D 5	Laktoseanteil der inneren Phase 70%
D 6	Bindemittel Gelatine 2%
D 7	Bindemittel Gelatine 6%
D 8	Bindemittel Methylcellulose 4%
D 9	Gleitmittel I 0,3%
D 10	Gleitmittel II 0,563%
D 11	Zusatz Natriumlaurylsulfat 1,0%
D 12	Wirkstoffcopraecipitat mit PEG 6000
	Wirkstoffcopraecipitat mit Harnstoff (Teilchengröße von 100 bis 250 µm)

Tab. 14 Zusammensetzung der berücksichtigten Dexamethason-Tablettenrezepturen

Zusammensetzung der verwendeten Gleitmittel:

	Gleitmittel I	Gleitmittel II
Talcum	4,0	4,5
Magnesii stearas	0,5	0,5
Aerosil	0,5	

1.1 Einflußnahme von Rezepturbestandteilen

Nach einer Lagerung der 12 Chargen über 36 Monate bei 20°C konnte bis auf eine Ausnahme bei allen Chargen keine Veränderung der Freisetzung gefunden werden. Die relative Dissolutioneffizienz der Zubereitungen, bezogen auf 30 Minuten Untersuchungszeitraum zeigt dies deutlich (Abb. 51). Nur geringfügige Abnahmen der relativen Dissolutioneffizienz waren bei Chargen D 8, D 11 und D 12 nachweisbar.

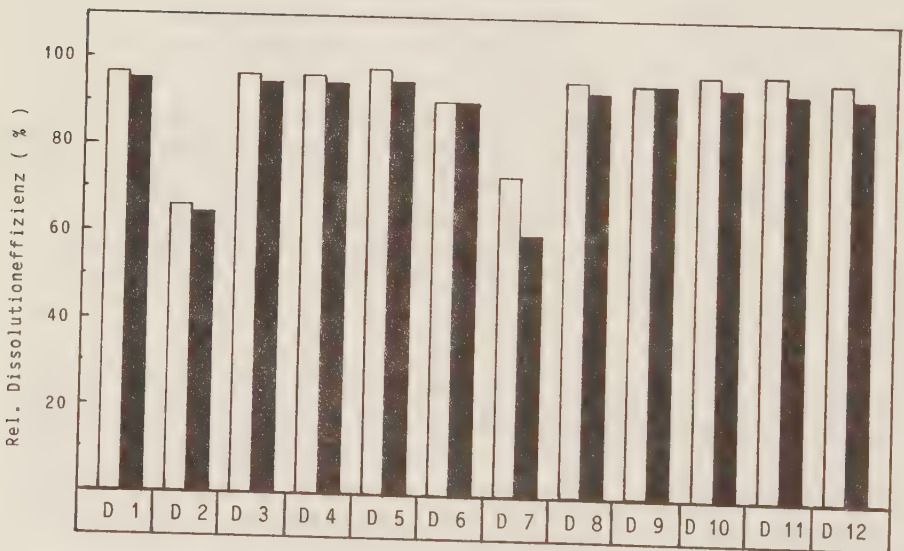


Abb. 51 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei 12 Dexamethason-Tablettenrezepturen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Untersuchungszeitraum 30 Minuten)

□ Eingangsbestimmung

■ 36 Monate bei 20°C

Eine signifikante Verschlechterung der pharmazeutischen Verfügbarkeit konnte bei Verwendung von Methylcellulose als Bindemittel beobachtet werden. Die relative Dissolutionseffizienz dieser Rezeptur (D 7) wies, neben der mit Dexamethason einer Teilchengröße bis $250\text{ }\mu\text{m}$ (D 2), bereits bei der Eingangsbestimmung die geringsten Werte auf. Nach der Lagerung konnte eine Verminderung der relativen Dissolutionseffizienz um 13% beobachtet werden. Wie die halblogarithmischen Darstellung der Freisetzungskurven zeigt, kam es zu einem Übergang der ursprünglich biphasischen Freisetzungskinetik zu einem monophasischen Verlauf (Abb. 52).

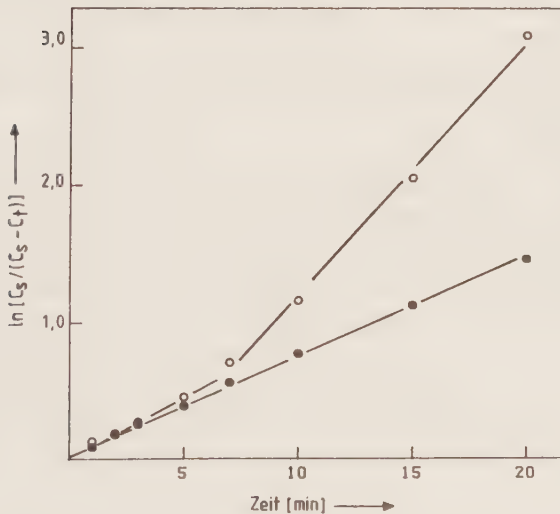


Abb. 52 Veränderung der Freisetzung bei Dexamethason-Tablettenrezeptur D 7 in Abhängigkeit von der Lagerzeit
Halblogarithmische Darstellung
- ○ - Eingangsbestimmung
- ● - 36 Monate Lagerung bei 20°C

1.2 Gegenüberstellung von Zerfalls- und Freisetzungs-
veränderungen

Im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen der Freisetzungsveränderung in Abhängigkeit von der Lagerungszeit und den Lagerbedingungen wurden im Vergleich dazu Veränderungen von mittlerer und maximaler Zerfallszeit der 12 Dexamethason-Tablettenchargen im gleichen Einlagerungszeitraum von 3 Jahren durchgeführt.

So konnten bei vier der Chargen nahezu identische Zerfallszeiten wie bei der Eingangsbestimmung gefunden werden. Bei sechs Chargen traten Verlängerungen der Zerfallszeit zwischen 36% und 110% auf, bei zwei anderen war eine Verkürzung der Zerfallszeiten um etwa 40% festzustellen (Tab. 15).

Die maximalen Zerfallszeiten zeigten annähernd die gleiche Tendenz. Zwischen diesen Veränderungen und Veränderungen der Freisetzung waren jedoch keine Bezüge nachweisbar.

Chargenbez.	Mittlere Zerfallszeit		Maximale Zerfallszeit	
	in Sekunden			
	Eingang	3 Jahre	Eingang	3 Jahre
D 1	50	76	60	105
D 2	100	94	170	175
D 3	95	95	130	120
D 4	70	105	70	129
D 5	40	93	55	120
D 6	250	155	315	205
D 7	680	646	720	914
D 8	65	116	80	180
D 9	45	61	47	70
D 10	70	67	90	120
D 11	65	95	75	165
D 12	141	92	185	124

Tab. 15 Veränderungen von mittlerer und maximaler Zerfallszeit von 12 Dexamethason-Tablettenrezepturen in Abhängigkeit von der Lagerzeit
(Lagerungstemperatur 20°C)

2. Befunde bei Phenylbutazon-Tablettenrezepturen

Als Ausgangsrezeptur der untersuchten Tablettenchargen diente eine Vorschrift der DAK Praeparater (59) für Phenylbutazon-Tabletten 100 mg.

Phenylbutazon	100 g
Amylum solani	38 g
Mucilago methylcellulosi	q.s.
Aerosil	2 g
Magnesium stearinicum cum Talco (1+9)	10 g
Amylum solani	30 g
für 1000 Tabletten à 180 mg; Einzeldosis 100 mg	

Ausgangsrezeptur der Phenylbutazon-Tablettenpräparate

Von dieser Grundrezeptur ausgehend waren 20 unterschiedliche Varianten hergestellt worden, bei denen insbesondere Füllmittel (Reihe F), Sprengmittel (Reihe S), Bindemittel (Reihe B) und Gleitmittel (Reihe G) in Art und Menge verändert wurden (Tab. 16).

Die Rezepturen wurden bei 20°C und 40°C in dicht verschlossenen Braunglasflaschen gelagert und nach Herstellung sowie 6 und 60 Monaten die Lösungsgeschwindigkeit bestimmt.

2.1 Einfluß der Lagertemperatur

Die bei 20°C eingelagerten Phenylbutazonrezepturen wiesen alle gute Freisetzungseigenschaften auf. So lag die relative Dissolutioneffizienz überwiegend zwischen 80% und 95% bezogen auf einen Untersuchungszeitraum von 60 Minuten. Die

GR 2	GRUNDREZEPTUR :		
	Innere Phase: Phenylbutazon	100	g
	Amylum solani	38	g
	Bindemittel : Mucilago methylcellulosi		
	Äußere Phase: Aerosil	2	g
	Magn.stear. cum talco (1+9)	10	g
	Amylum solani	30	g
GR 1	Wie GR 2 aber mit doppelter Preßkraft		
F 1 F 2 F 3 F 4 F 5	Füllmittel:		
	Innere Phase: Amylum solani	45	g
	Amylum solani	30	g
	Amylum solani 26 g + Laktose 12 g		
	Amylum solani 30 g + Laktose 15 g		
	Amylum solani 20 g + Laktose 9 g		
S 1 S 2 S 3	Sprengmittel:		
	Innere Phase: Amylum solani	45	g
	Äußere Phase: kein Amylum solani		
	Äußere Phase: Amylum solani	15	g
	Äußere Phase: kein Amylum solani; Formaldehydcasein	7,5	g
B 1 B 2 B 3 B 4 B 5	Bindemittel : Mucilago gelatinosae	3%	q.s.
	Isopropanolische PVP-Lösung	1%	q.s.
	Isopropanolische PVP-Lösung	2%	q.s.
	Isopropanolische PVP-Lösung	3%	q.s.
	30% PEG in 50%igem Ethanol		q.s.
G 1 G 2 G 3	Gleitmittel:		
	Magnesium stearinicum cum Talco (1+9)	5	g
	Calcium arachinicum cum Talco (1+9)	10	g
	Calcium arachinicum cum Talco (1+9)	5	g
K	Mucilago methylcellulosi cum Natriumlaurylsulfat		q.s.
M	Innere Phase: Aerosil	1,5	g
	Äußere Phase: Aerosil	1,5	g

Tab. 16 Zusammensetzung der berücksichtigten Phenylbutazon-Tablettenrezepturen

Schwankung der Einzelwerte der Freisetzung waren gering. Dadurch unterschieden sich die Rezepturen von einigen in der Arbeit bereits untersuchten Handelspräparaten. Die bei Nachprüfungen nach 6 und 60 Monaten bei 20°C gefundenen Unterschiede der relativen Dissolutioneffizienz waren nur geringfügig.

So zeigten beispielsweise von den fünf Rezepturen mit unterschiedlichen Füllmitteln (Reihe F) drei nach 6 Monaten zunächst eine Verschlechterung der relativen Dissolutioneffizienz. Diese Veränderung war nach 60 Monaten jedoch nicht mehr feststellbar. Die Rezepturen F 3 und F 5 erwiesen sich bei den drei Prüfungen als stabil (Abb. 53).

Bei Veränderung der Sprengmittel (Reihe S) konnte dagegen nach 6 Monaten zunächst eine Verbesserung der Freisetzung beobachtet werden.

Beim Vergleich eingesetzter Bindemittel ergaben sich keine bleibenden Instabilitäten der Freisetzung. Auch die Grundrezeptur (GR 2), die Methylcellulose als Bindemittel enthielt, wies eine gleichbleibende Freisetzung auf. Nur bei Verwendung von Gelatine (B 1) und Polyethylenglykol (B 5) traten nach 6 Monaten Lagerung vorübergehende Verschlechterungen der relativen Dissolutioneffizienz auf (Abb. 54). Bei einer Lagerung bei 40°C über den gleichen Zeitraum ergaben sich nur geringfügige Unterschiede zum Freisetzungverhalten bei 20°C.

Die bei Variation von Spreng- und Gleitmitteln beobachteten Schwankungen der relativen Dissolutioneffizienz waren bei 40°C ebenso wie bei 20°C zu beobachten. Die bei einigen Rezepturen nachgewiesene Verschlechterung der Freisetzung nach 6 Monaten war bei einer Lagerung bei 40°C nicht mehr feststellbar.

Eine kontinuierliche Verschlechterung der Freisetzung unter dem Einfluß der erhöhten Temperatur wurde bei Verwendung von Polyethylenglykol als Bindemittel beobachtet. Bei Tabletten mit diesem Bindemittel war auch eine Gelbfärbung sichtbar. Auch der Zusatz von Formaldehydcasein hatte bei erhöhter Lagerungstemperatur einen stabilitätsmindernden Einfluß. Hier wurde bei der Prüfung nach 60 Monaten eine um 8% verminderte relative Dissolutioneffizienz ermittelt.

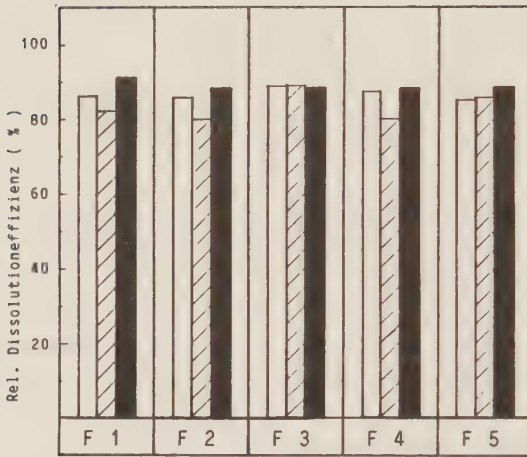


Abb. 53 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei fünf der untersuchten Phenylbutazon-Tablettenrezepturen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Füllmitteln (Lagerungstemperatur 20°C, Untersuchungszeitraum 60 Minuten)

□ Eingangsbestimmung ▨ 6 Monate Lagerung ■ 60 Monate Lagerung

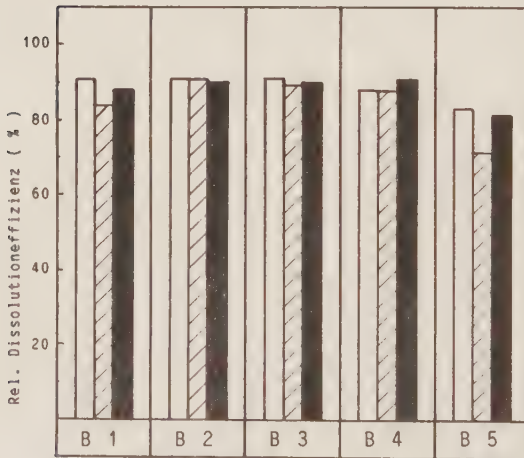


Abb. 54 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei fünf der untersuchten Phenylbutazon-Tablettenrezepturen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Bindemitteln (Lagerungstemperatur 20°C, Untersuchungszeitraum 60 Minuten)

□ Eingangsbestimmung ▨ 6 Monate Lagerung ■ 60 Monate Lagerung

2.2 Einfluß erhöhter Luftfeuchte

Unter den Einflußfaktoren, welche die Freisetzungsschwindigkeit von Tablettenpräparaten beeinträchtigen, wurden mehrfach erhöhte Luftfeuchtwerte festgestellt (19, 22). Da häufig bei Untersuchungen des Einflusses auf das Lösungsverhalten der Vergleich mit einer Normallagerung unterblieb, war es von Interesse, ob sich sehr hohe Luftfeuchtigkeiten auf das Freisetzungsverhalten der bisher stabilen Phenylbutazon-Tabletten mit unterschiedlichen Hilfsstoffen auswirkten.

Dazu wurden bestimmte Rezepturen nach einer Lagerung bei 20°C über 60 Monate in einem Kurzzeittest stark erhöhten Luftfeuchten ausgesetzt. Derartige Belastungen sind auch in gemäßigten Breiten bei unsachgemäßer Lagerung von Arzneimitteln nicht auszuschließen.

Als Lagerungsbedingungen wurden 20°C, 90% und 100% relativer Feuchte sowie 30°C, 80% relativer Feuchte gewählt (Tab. 17).

Rezeptur	Lagerbedingungen		
	20°C 90% rel.F.	20°C 100% rel.F.	30°C. 80% rel.F.
GR 1	+	+	+
GR 2	+	+	+
F 1	+	+	+
F 4	+	+	
B 1	+	+	+
B 2			+
B 3	+	+	+
B 4			+
B 5	+	+	+
K			+
S 3			+

Tab. 17 Einlagerungen von Phenylbutazon-Tablettenrezepturen unter erhöhter Luftfeuchte über 8 Wochen

Nachuntersuchungen erfolgten nach vier und acht Wochen. Zusätzlich wurden die Chargen F 1 und F 4 sowie B 1 und B 5 in einer feuchtigkeitsdichten Aluminiumverbundfolie eingeschiegelt und nach 12 Wochen bei 20°C, 100% relativer Feuchtigkeit untersucht. Damit sollte vergleichsweise der stabilisierende Effekt eines feuchtigkeitsdichten Packmaterials überprüft werden.

Bei der Lagerung bei 30°C, 80% relativer Feuchtigkeit kam es wie auch bei 20°C, 90% relativer Feuchtigkeit nur zu geringfügigen Veränderungen innerhalb von acht Wochen.

Bei 100% relativer Feuchtigkeit traten jedoch deutliche Freisetzungsinstabilitäten auf. Dabei konnte eine Beeinträchtigung in der Zerfallsphase der Tabletten beobachtet werden.

Zusätzlich neigten die Tabletten bei der Lagerung zu mikrobiellem Befall, der in Ansätzen bereits nach vier Wochen zu beobachten war. Nach acht Wochen waren alle Zubereitungen bis auf B 5 deutlich kontaminiert.

Im einzelnen konnte nach der Lagerung folgendes nachgewiesen werden:

Beim Vergleich der Füllmittel war erst bei 20°C und 100% relativer Feuchtigkeit eine Verschlechterung der Freisetzung beobachtet worden. So wies Rezeptur F 1 eine kontinuierliche Verschlechterung im Freisetzungsverhalten auf (Abb. 55). Die relative Dissolutioneffizienz, bezogen auf 60 Minuten Untersuchungszeitraum, lag nach acht Wochen um 68% niedriger als bei der Eingangsbestimmung. Nach Zusatz von Laktose (Rezeptur F 4) war nach vier Wochen bereits eine Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz um 56% erreicht. Eine weitere Veränderung war nach acht Wochen nicht mehr feststellbar (Abb. 56). Weiterhin war eine unterschiedliche Freisetzungsstabilität in Abhängigkeit von verwendeten Bindemitteln nachzuweisen. So wurde beispielsweise bei Gelatine (Rezeptur B 1) eine Verschlechterung des Freisetzungsverhaltens nach acht Wochen bei 30°C, 80% relativer Feuchtigkeit und 20°C, 90% relativer Feuchtigkeit beobachtet. Die relative Dissolutioneffizienz nahm dabei um etwa 6% ab. Die übrigen Rezepturen waren dagegen stabil.

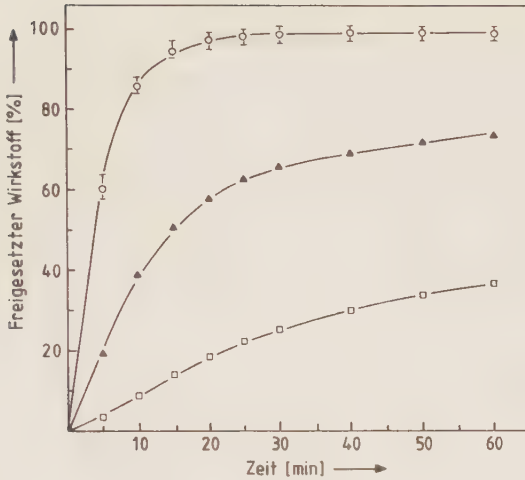


Abb. 55 Veränderung der Freisetzung bei Phenylbutazon-Tablettenrezeptur F 1 in Abhängigkeit von Lagerzeit und Luftfeuchte
- ○ - Eingangsbestimmung
- ▲ - 4 Wochen bei 20°C, 100% rel. F.
- □ - 8 Wochen bei 20°C, 100% rel. F.

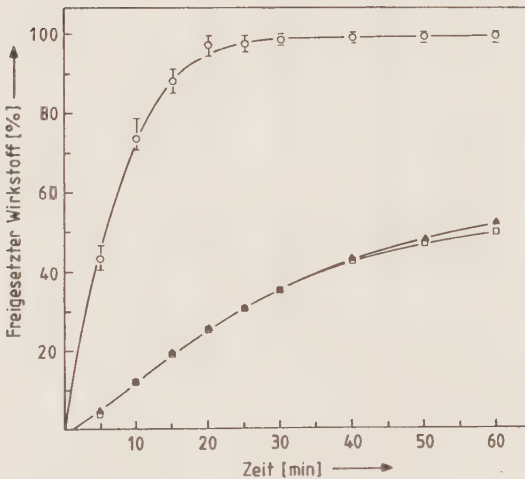


Abb. 56 Veränderung der Freisetzung bei Phenylbutazon-Tablettenrezeptur F 4 in Abhängigkeit von Lagerzeit und Luftfeuchte
- ○ - Eingangsbestimmung
- ▲ - 4 Wochen bei 20°C, 100% rel. F.
- □ - 8 Wochen bei 20°C, 100% rel. F.

Bei weiterer Erhöhung der Luftfeuchte auf 100% zeigten auch diese Zubereitungen eine eindeutige Instabilität der Freisetzung. Dabei wies die mit Polyethylenglykol als Bindemittel hergestellte Zubereitung (B 5) ebenso wie die mit Methylcellulose hergestellten (GR 1, GR 2) nach acht Wochen eine Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz um etwa 75% auf. Nur bei Verwendung von Polyvinylpyrrolidon (B 3) ergaben die Befunde ein etwas stabileres Verhalten (Abb. 57).

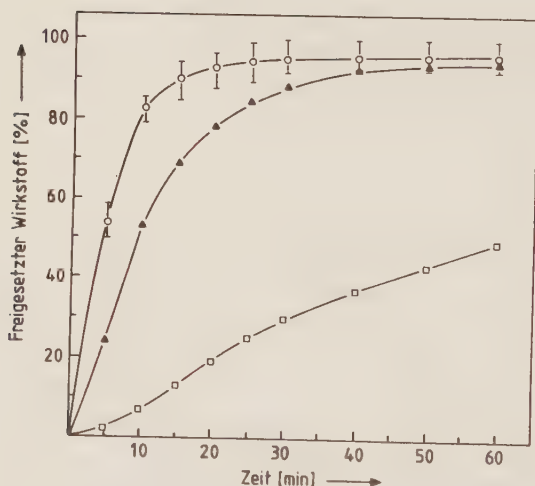


Abb. 57 Veränderung der Freisetzung bei Phenylbutazon-Tablettenrezeptur B 3 in Abhängigkeit von Lagerzeit und Luftfeuchte

- ○ - Eingangsbestimmung
- ▲ - 4 Wochen bei 20°C, 100% rel. F.
- □ - 8 Wochen bei 20°C, 100% rel. F.

Vergleicht man noch die Veränderungen der Tablettengewichte innerhalb der acht Wochen Lagerung, so ergaben sich nur bei 100% relativer Feuchte signifikante Zunahmen des Gewichtes in den ersten vier Wochen, die bei etwa 10% des Tablettengewichtes lagen. Danach kam es zu keiner weiteren Zunahme. Ausnahme war auch hier wieder die Zubereitung B 5 mit Polyethylenglykol als Bindemittel. Von der vierten bis zur achten Woche wurde eine Zunahme des Tablettengewichtes um nochmals 5% festgestellt.

Bei Einlagerung der Zubereitungen in einer feuchtigkeitsdichten Verpackung konnte in den untersuchten Fällen keine Abnahme der relativen Dissolutioneffizienz beobachtet werden (Abb. 58). Vor und nach einer Lagerung bei 20°C und 100% relativer Feuchte zeigten drei Rezepturen nahezu das gleiche Freisetungsverhalten. Im Fall der Rezeptur B 4 kam es zu einer Verbesserung der Freisetzung.

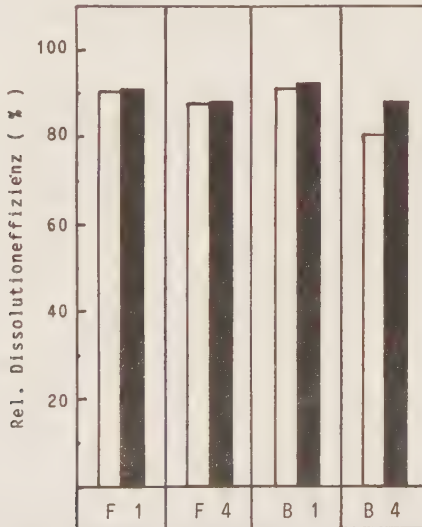


Abb. 58 Veränderungen der relativen Dissolutioneffizienz bei vier Phenylbutazon-Tablettenrezepturen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Lagerung bei 20°C und 100% rel. F. in Aluminiumverbundfolie)

- Eingangsbestimmung
- 12 Wochen Lagerung

3. Diskussion der Ergebnisse

Die untersuchten 12 Dexamethason- und 20 Phenylbutazonrezepturen wiesen, wie die Befunde zeigten, nach 36 bzw. 60 Monaten Lagerung bei 20°C ein gutes Freisetzungsverhalten mit hoher relativer Dissolutioneffizienz und geringen Schwankungen der Einzelwerte auf. Signifikante Veränderungen der Freisetzungsstabilität waren in der Regel nicht nachweisbar.

Die Rezepturen zeigten somit ein völlig anderes Verhalten als die untersuchten Handelspräparate. Hier waren neben Unterschieden in der Einheitlichkeit der Freisetzung sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen im Löseverhalten gefunden worden. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Befunde stößt jedoch auf Schwierigkeiten.

Die wesentlich größeren Abweichungen in der Freisetzungsstabilität bei den untersuchten Handelspräparaten lassen sich möglicherweise mit den unterschiedlichen Preßdruckwerten bei ihrer Herstellung erklären.

Im Gegensatz dazu waren die nach Lagerung wesentlich gleichmäßiger freisetzenden Dexamethason- und Phenylbutazontablettenrezepturen mit konstantem Preßdruck hergestellt worden. In Abhängigkeit vom verwendeten Preßdruck wurde beispielsweise von einem unterschiedlichen Verhalten von Stärke berichtet (60). Da es in Abhängigkeit von der Preßkraft auch zu elastischen Verformungen der Stärkekörner kam, ist eine Auswirkung auf das Lagerungsverhalten denkbar.

Der Einfluß unterschiedlicher Teilchengröße ist zumindest im Fall der Dexamethasonzubereitungen auszuschließen, da Rezepturen und Handelspräparate annähernd die selbe Teilchengröße aufwiesen (57).

Der negative Einfluß des Bindemittels Methylcellulose bei Dexamethason-Tabletten konnte in Fall von Phenylbutazon nicht gefunden werden.

Die Erhöhung der Luftfeuchtigkeit führte in einigen Fällen zu einer Destabilisierung des Freisetzungsverhaltens. Bei 100% relativer Feuchte zeigten alle Zubereitungen Instabilitäten im Freisetzungsverhalten. Ursache hierfür war eine verstärkte Wasseraufnahme, die zu einem verzögerten Zerfall der Tabletten führte.

Wie die Untersuchungen zeigen, lassen sich aus den Ergebnissen kurzfristiger Belastungen bei hohen Luftfeuchten keine Rückschlüsse auf eine Lagerungsstabilität unter normalen Bedingungen ziehen.

Eine Stabilisierung des Freisetzungsverhaltens bei Lagerung unter hohen Luftfeuchten ließ sich durch die Verwendung von feuchteundurchlässigem Packungsmaterial erzielen. Die in einem Fall aufgetretene Zunahme der relativen Dissolutionseffizienz kann zur Ausbildung eines Mikroklimas in der dichten Verpackung in Beziehung stehen. In solchen Fällen sind Veränderungen von Tabletteneigenschaften in Abhängigkeit vom Feuchtegehalt denkbar (55).

IV. Untersuchungen zur Bewertung von Freisetzungsergebnissen

Obwohl zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit allgemein die beiden Dissolutionmethoden der USP Verbreitung gefunden haben, werden häufig die Akzeptanzkriterien dieses Tests nicht berücksichtigt.

Da in der Literatur nur in einigen Fällen Angaben über Schwankungsbreite, Reproduzierbarkeit und statistische Aussagekraft gemacht werden (61, 62, 63, 64, 65), wurden in der vorliegenden Untersuchung Einflüsse auf die Reproduzierbarkeit und statistische Aussagekraft von Lösungsgeschwindigkeitsbestimmungen untersucht.

Die USP XXI macht über die Anzahl der durchzuführenden Messungen bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit in einer Akzeptanz-Tabelle genaue Angaben (Tab. 18).

So werden minimal sechs Bestimmungen gefordert. In Grenzfällen kann sich diese Zahl aber auf 24 Messungen erhöhen. Werden bei Untersuchungen des Freisetungsverhaltens zwei bis drei Bestimmungen gemacht oder die Anzahl der Bestimmungen nicht angegeben, so ist die Aussagekraft solcher Ergebnisse fragwürdig.

Prüfungsstufe	Anzahl der geprüften Einheiten	Akzeptanz - Kriterium
S 1	6	Jede Prüfeinheit enthält nicht weniger als $Q + 5\%$.
S 2	6	Der Durchschnitt von 12 Prüfeinheiten (S 1 + S 2) ist gleich oder größer als Q, keine Prüfeinheit ist kleiner $Q - 15\%$.
S 3	12	Der Durchschnitt von 24 Prüfeinheiten (S 1 + S 2 + S 3) ist gleich oder größer Q, nicht mehr als 2 Prüfeinheiten sind kleiner als $Q - 15\%$.

Tab. 18 Akzeptanztabelle nach USP XXI

1. Reproduzierbarkeit von Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit bei manueller und automatischer Probenentnahme

Da insbesondere bei manueller Probenentnahme Schwankungen der Einzelwerte möglich sind (64), wurde eine Überprüfung der Reproduzierbarkeit von Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit an Einzelapparaturen mit manueller Probenentnahme ebenso wie unter Verwendung von automatisierten Sechsfach-Apparaturen vorgenommen.

Das amerikanische Arzneibuch schreibt eine Bestimmung des gelösten Anteils an Arzneistoff nur zu einem Zeitpunkt, beispielsweise nach 45 Minuten Prüfzeit, vor.

Um genauere Aussagen über das Auflösungsverhalten der Zubereitungen auch in der Anfangsphase zu erhalten, wurden im Gegensatz dazu bei den hier beschriebenen Arbeiten Freisetzungsprofile über 30 bis 120 Minuten erstellt.

1.1 Manuelle Probenentnahme

Bei Untersuchung der Dexamethason-Tabletten wurden aufgrund der geringen Dosierung des Arzneistoffes Einzelbestimmungen von Hand in 50 mm Küvetten durchgeführt. Wegen der benötigten großen Schichttiefe war eine kontinuierliche Bestimmung nicht möglich.

An einer Dexamethasoncharge erfolgte eine Überprüfung der Reproduzierbarkeit. Dabei ergab sich eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte über 30 Minuten Untersuchungszeitraum (Abb. 59). Die gefundenen Mittelwerte beider Meßreihen wichen maximal um 1,7% d.h. $17\mu\text{g}$ voneinander ab. Die Standardabweichungen lagen dabei zwischen 1,3% und 3,8%.

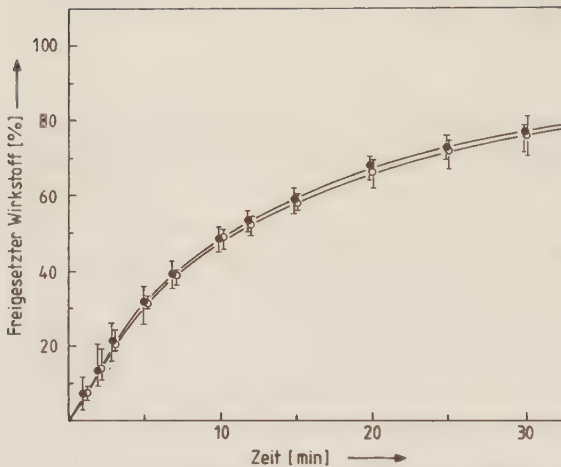


Abb. 59 Freisetzung aus einer Dexamethason-Versuchscharge
- ○ - Mittel der Werte 1 bis 6
- ● - Mittel der Werte 7 bis 12

1.2 Automatische Probenentnahme

Bei automatischer Probenentnahme mit Hilfe der Sechsfach-Apparatur erfolgte eine Überprüfung der Reproduzierbarkeit an zwei Prednison-Handelspräparaten.

Zubereitung 1 wies eine langsame Freisetzung mit guter Einheitlichkeit der Einzelwerte auf (Abb. 60). Eine dreimalige Wiederholung der Bestimmung von jeweils sechs Tabletten ergab nahezu übereinstimmende Mittelwerte. Die gefundenen Standardabweichungen lagen zwischen 1,5% und 3,1%.

Zubereitung 2 wies deutliche Mängel im Freisetzungsverhalten auf (Abb. 61). Trotzdem unterschieden sich die Mittelwerte der zwei Meßreihen nur geringfügig voneinander. Die Standardabweichungen und damit der Vertrauensbereich des Mittelwertes waren jedoch wesentlich größer als bei Prä-

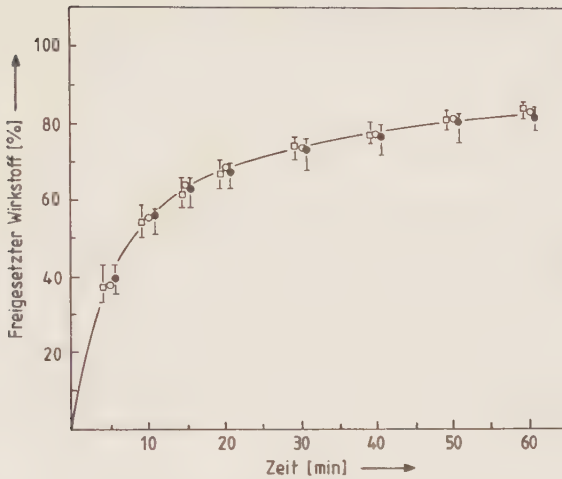


Abb. 60 Freisetzung aus Prednison-Handelspräparat 1

- ○ - Mittel der Werte 1 bis 6
- ● - Mittel der Werte 7 bis 12
- □ - Mittel der Werte 13 bis 18

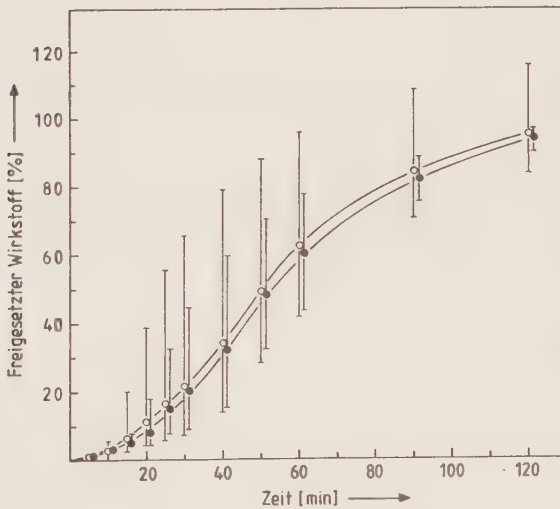


Abb. 61 Freisetzung aus Prednison-Handelspräparat 2

- ○ - Mittel der Werte 1 bis 6
- ● - Mittel der Werte 7 bis 12

parat 1. So wurden für die Einzelwerte nach 30 und 60 Minuten Standardabweichungen zwischen 24% und 37% gefunden.

1.3 Diskussion der Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, daß sowohl bei manueller Probenentnahme als auch bei automatischer Bestimmung in der Regel mit sechs Messungen aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen waren. Bei Standardabweichungen zwischen 2% und 3% ergaben sich dabei für 99% Sicherheit der Aussage Vertrauensbereiche zwischen etwa $\pm 3,5\%$ und $\pm 5,5\%$. In solchen Fällen konnten dann Abweichungen größer 5% als Unterschiede im Freisetungsverhalten gewertet werden.

Bei Prednisonzubereitung 2 konnten die gefundenen Unterschiede der Lösungsgeschwindigkeit zwischen einzelnen Tabletten auch auf eine mangelhafte Dosierungsgenauigkeit zurückgeführt werden. Eine Bestimmung der Dosierungsgenauigkeit an 10 Tabletten ergab beträchtliche Unter- und Überdosierungen (Abb. 62).

In solchen Fällen mangelhafter Dosierungsgenauigkeit oder schlechter Freisetzungseinheitlichkeit übersteigen die Fehlerbreiten der Qualitätsmängel die des Freisetzungstests.

Ein Aussage über Unterschiede der Freisetzung ist bei solchen Zubereitungen auch bei Verdoppelung der Anzahl der untersuchten Zubereitungen problematisch.

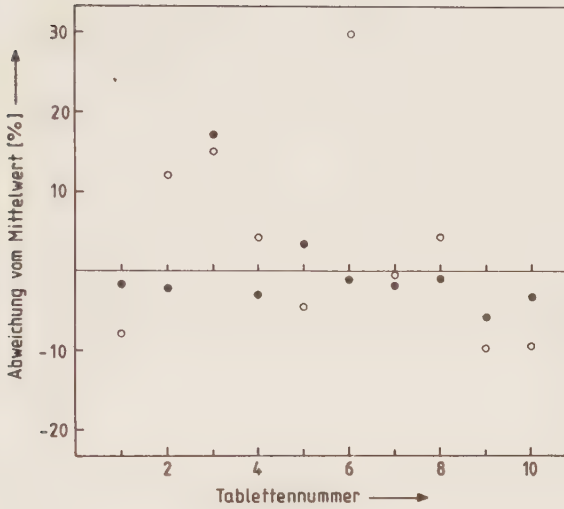


Abb. 62 Innere und äußere Dosierungsgenauigkeit des Prednison-Präparates 2

- ● - Äußere Dosierungsgenauigkeit (bezogen auf den Mittelwert)
- ○ - Innere Dosierungsgenauigkeit (bezogen auf 100% der Deklaration)

2. UNTERSUCHUNGEN AN DEN KALIBRIERUNGSTABLETTEN- DER USP

Beim Dissolution Test der USP handelt es sich um eine Konventionsmethode, bei der die Abmessungen der verwendeten Geräte und die Versuchsdurchführung dementsprechend genau vorgegeben sind.

Zusätzlich wird in den allgemeinen Bestimmungen der USP zum Dissolution Test die Überprüfung der verwendeten Freisetzungsapparaturen mit Hilfe von sogenannten Kalibrierungs-Tabletten vorgeschrieben, um eine Übereinstimmung mit den Arzneibuchanforderungen zu gewährleisten.

Von der USP werden hierzu folgende Testtabletten herangezogen:

USP Dissolution Calibrator, Disintegrating Type
(Prednison Tabletten mit etwa 50 mg Gehalt)

USP Dissolution Calibrator, Non-Disintegrating Type
(Salicylsäure Tabletten mit etwa 300 mg Gehalt)

Die Eignung dieser Tabletten für eine Kalibrierung wurde verschiedentlich als problematisch bezeichnet (66, 67) und eine mangelhafte Freisetzungseinheitlichkeit angegeben.

Um die Lagerungsstabilität dieser Testtabletten zu überprüfen, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Einlagerung bei 20°C über 12 bzw. 24 Monate in den Originalgefäßen. Diese von der USP gelieferten Gefäße enthielten Trockenpatronen, wodurch ein Feuchtigkeitsschutz gewährleistet war. Nur im Fall der Prednison-Tabletten wurde auch eine Lagerung unter erhöhter Temperatur und Luftfeuchte vorgenommen. Die Untersuchungen erfolgten alle mit Hilfe der Paddle-Methode bei 50 Upm, da diese Bedingungen in der Regel für die Bestimmungen der vorliegenden Arbeit Verwendung fanden.

2.1 Ergebnisse der Untersuchungen

Bei den Prednison Kalibrierungstabletten (Lot F) konnten auch nach 24 Monaten Lagerung bei 20°C keine signifikanten Veränderungen im Freisetungsverhalten festgestellt werden (Abb. 63). Alle gefundenen Freisetzungswerte nach 30 Minuten lagen zwischen 51% und 77% entsprechend den Anforderungen der USP (Tab. 19).

Bei Streßlagerung war hingegen eine langsame, kontinuierliche Verschlechterung der Freisetzungseigenschaften innerhalb von 12 Monaten bei 40°C, 85% relativer Feuchte nachzuweisen (Abb. 64).

Gleichzeitig nahmen auch die Schwankungen der Einzelwerte der Freisetzung zu.

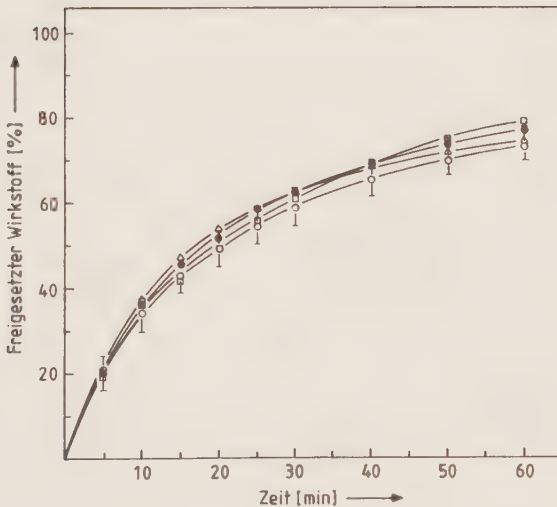


Abb. 63 Veränderung der Freisetzung bei Prednison-Kalibrierungstabletten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Lagerungstemperatur 20°C)

- ○ - Eingangbestimmung
- □ - 12 Monate Lagerung
- △ - 6 Monate Lagerung
- ● - 24 Monate Lagerung

Lagerzeit Monate	Freisetzung (%)			s
	(min)	(max)	($\bar{x}$)	
0	54,6	63,5	58,8	$\pm 3,8\%$
12	58,7	62,9	60,8	$\pm 1,7\%$
18	60,9	64,5	62,9	$\pm 1,6\%$
24	56,3	66,2	62,0	$\pm 3,1\%$

Tab. 19 Freisetzung aus Prednison Kalibrierungstabletten in Abhängigkeit von der Lagerzeit
(Prüfzeit 30 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

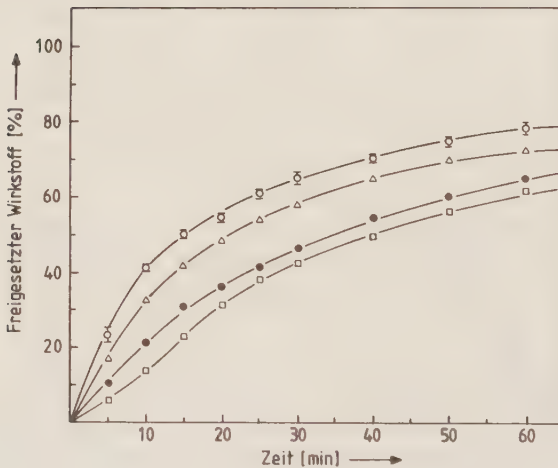


Abb. 64 Veränderung der Freisetzung bei Prednison-Kalibrierungstabletten in Abhängigkeit von Lagerzeit und erhöhter Luftfeuchte (Lagerungstemperatur 40°C, 85% relativer Feuchte)

- ○ - Eingangbestimmung - □ - 6 Monate Lagerung
- △ - 3 Monate Lagerung - ● - 12 Monate Lagerung

Auch die Salicylsäure-Kalibrierungstabletten (Lot F) zeigten über 12 Monate Lagerung bei 20°C in der Originalverpackung keine Veränderung im Freisetungsverhalten (Abb. 65). Die gefundenen Freisetzungswerte nach 30 Minuten Prüfzeit lagen alle innerhalb der Anforderungen der USP von 15% bis 24% (Tab. 20).

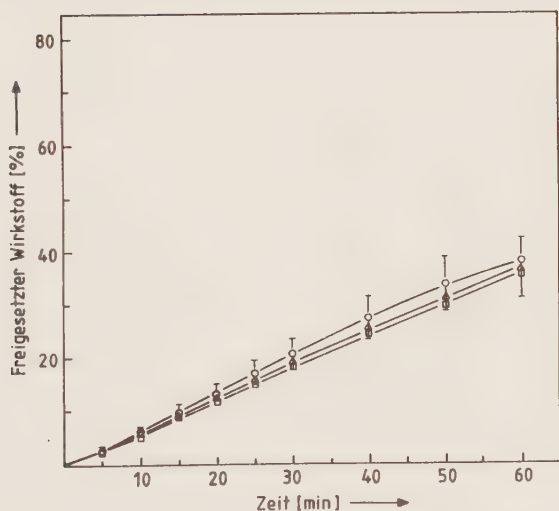


Abb. 65 Veränderung der Freisetzung bei Salicylsäure-Kalibrierungstabletten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Lagerungstemperatur 20°C)

- ○ - Eingangsbestimmung
- △ - 6 Monate Lagerung
- □ - 12 Monate Lagerung

Lagerzeit Monate	Freisetzung (%)			s
	(min)	(max)	($\bar{x}$)	
0	17,5	23,4	20,4	$\pm 2,6$ %
6	16,1	22,0	19,1	$\pm 2,3$ %
12	16,5	18,9	18,0	$\pm 0,9$ %

Tab. 20 Freisetzung aus Salicylsäure-Kalibrierungstabletten in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Prüfzeit 30 Minuten, Lagerungstemperatur 20°C)

2.2 Diskussion der Ergebnisse

Wie die Ergebnisse zeigen, wurde bei Lagerung in der Originalverpackung bei 20°C keine Veränderung im Freisetzungverhalten beider Kalibrierungstabletten beobachtet.

Die beiden Zubereitungen unterschieden sich jedoch in ihrer Freisetzungseinheitlichkeit. So erschien die Eignung zur Kalibrierung von Freisetzungsgaräten, insbesondere der Prednisontabletten, durch die relativ großen Schwankungen der Einzelwerte als begrenzt.

Die USP läßt möglicherweise auch aus diesem Grund für die Meßzeit 30 Minuten bei Verwendung des Paddles mit 50 Upm eine relativ breite Spanne von 51% bis 77% zu, innerhalb derer alle gemessenen Werte liegen müssen. Wie andere Untersuchungen gezeigt hatten (64), können gefundene Freisetzungsforschungen an diesen Tabletten von Labor zu Labor unterschiedliche Ergebnisse erbringen.

Die Salicylsäuretabletten wiesen besonders in den ersten 30 Minuten der Untersuchung geringere Schwankungen auf. Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten war unter Umständen der Zerfall der Zubereitungen. So waren im Fall der Salicylsäuretabletten weder Stärken noch Zucker nachweisbar, während die Prednisontabletten Stärke und Laktose enthielten.

Der bei den Prednison Kalibrierungstabletten problematische Schritt des Tablettenzerfalls und der Auflösung der Granulatpartikel entfiel somit. Die Freisetzung war im Fall der Salicylsäuretabletten nur durch Ablösen des Arzneistoffes an der Oberfläche bedingt.

Zu einer Verschlechterung der Freisetzung kam es nur bei der Lagerung unter erhöhter Temperatur und Luftfeuchte, wenn die Tabletten offen, und nicht wie im Originalgefäß durch eine Trockenpatrone geschützt, aufbewahrt wurden.

3. Untersuchungen zur Auswertung und Interpretation
von Freisetzungsergebnissen

Wie vorausgegangene Untersuchungen zeigten, wiesen von den untersuchten Tablettenpräparaten mit problematischem Lösungsverhalten nicht wenige Zubereitungen Mängel in der Freisetzung auf.

Diese betrafen neben der Stabilität der Freisetzungsgeschwindigkeit auch Schwankungen der Einzelwerte. Zur Verbesserung der Beurteilungsmöglichkeit erschien es als erforderlich, statistische Methoden der Auswertung mit einzubeziehen.

Da in der Literatur häufig weniger als sechs Einzelbestimmungen vorgenommen werden, sind statistische Auswertungen verhältnismäßig selten anzutreffen.

Zur Bewertung von bei den eigenen Untersuchungen gefundenen Veränderungen wurden mit Hilfe eines Personal Computers Programme zur statistischen Auswertung und Interpretation der Freisetzungsergebnisse erstellt. Die Programme ermöglichten es auch, die bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit anfallenden, zahlreichen Meßwerte zu verarbeiten. Verwendung fanden Formeln zur Berechnung von Standardabweichung und Variationsbreite sowie zur Durchführung von t-Test oder Varianzanalyse, die einschlägigen Lehrbüchern zu diesem Thema entnommen wurden.

Die erstellten Programme dienten zur Berechnung von Standardabweichung, Variationsbreite sowie Durchführung von t-Test und Varianzanalyse.

Sie wurden in der vorliegenden Arbeit mit einigen Beispielen in Form von Anforderungsprofilen und Ablaufplänen nach DIN 66001 (68, 69) wiedergegeben. In den Ablaufplänen wurde auf eine Darstellung von Druckerbefehlen aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

3.1 Programme zur statistischen Auswertung

Der t-Test ermöglichte den Vergleich von Mittelwerten zweier Meßreihen. Voraussetzung dafür ist, daß die Standardabweichungen der beiden Meßreihen nicht signifikant unterschiedlich sind (70).

Um dies festzustellen, wird im Programm ein F-Test durchgeführt. Da in der Regel immer zwei Wertereihen mit je sechs Meßpunkten verglichen werden sollten, wurde das Programm (Abb. 66) nur auf diese Möglichkeit ausgelegt. Beim F-Test wird zunächst nach Gleichung 1 ein F-Wert errechnet, der dann mit dem Tabellenwert für je fünf Freiheitsgrade ($F(95\%,5,5) = 5.05$) verglichen wird.

$$(Gl.1) \quad F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad F(P, f_1, f_2)$$

Dabei werden die Standardabweichungen s_1 und s_2 so vertauscht, daß sich immer ein positiver Quotient ergibt. Sind die Standardabweichungen nicht signifikant unterschiedlich, so wird der t-Test durchgeführt.

Diesem Schritt liegt im Programm die Gleichung 2 zugrunde. Sie gilt nur, wenn wie in diesem Fall gleiche Stichprobengrößen n verglichen werden.

$$(Gl.2) \quad t = |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| \cdot \sqrt{\frac{n}{s_1^2 + s_2^2}}$$

Beim F-Test wird eine Sicherheit der Aussage von 95% berücksichtigt, beim t-Test dann 95% und 99%. Das Programm ermöglicht die Eingabe von zwei Wertereihen mit je sechs Einzelwerten oder von Mittelwert und Standardabweichung.

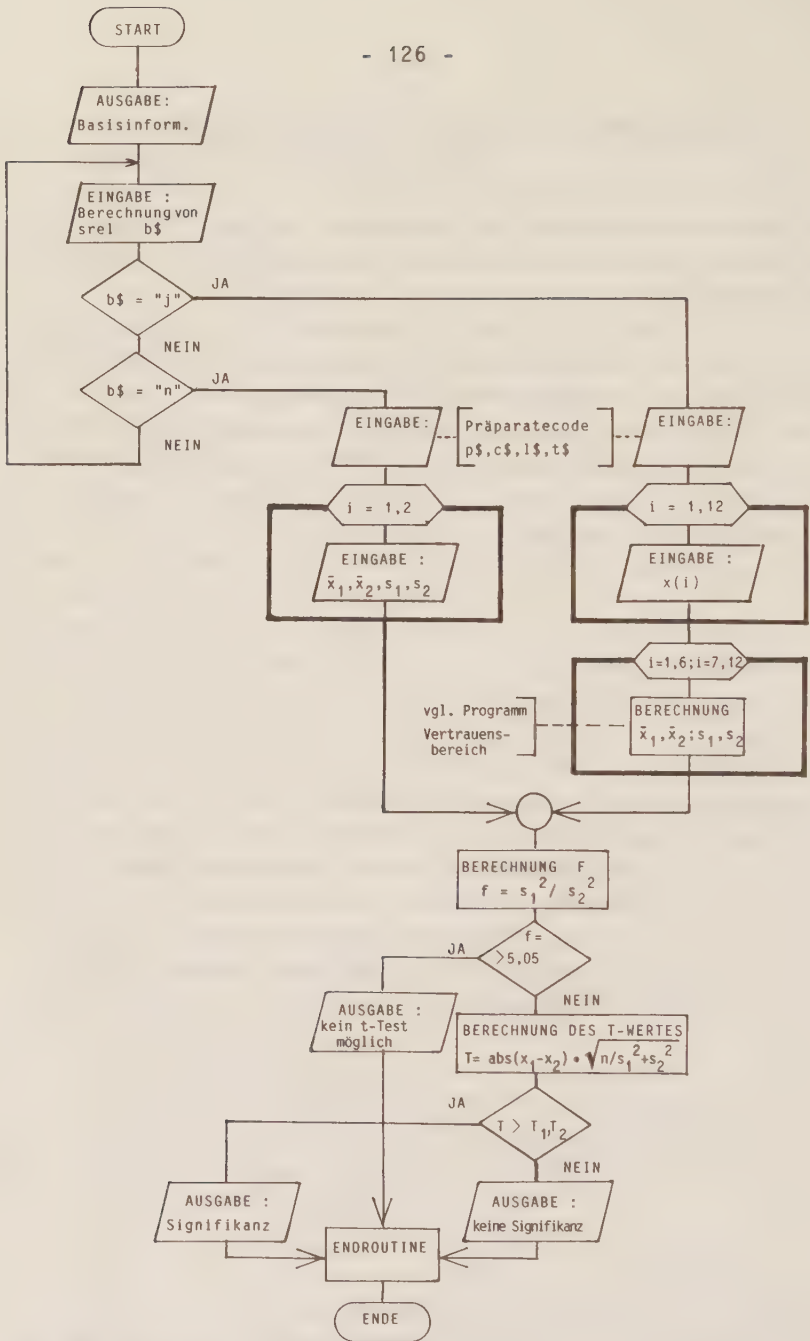


Abb. 66 Ablaufplan des Programms zur Durchführung eines t-Tests

Die Varianzanalyse erlaubt im Gegensatz zum t-Test einen Vergleich mehrerer Meßreihen. Ein Vergleich ist auch bei signifikant unterschiedlichen Standardabweichungen möglich, wenn die Unterschiede zwischen den einzelnen Meßreihen ausreichend groß sind (71, 72).

Bei der Varianzanalyse wird die additive Eigenschaft der Varianz s^2 benutzt. Die Gesamtvarianz V setzt sich dann aus der Summe der Einzelvarianzen zusammen.

Mit Hilfe des Rechnerprogrammes (Abb. 67) werden die Varianzen zwischen den Meßreihen (DQ zwischen) und innerhalb der Meßreihen (DQ innerhalb) errechnet.

Der Quotient $F = \text{DQ zwischen} / \text{DQ innerhalb}$ wird gebildet und mittels F-Test geprüft. Das Programm enthält dazu bereits die Tabellenwerte für $F(P, f_1, f_2)$ für die Aussagewahrscheinlichkeit $P = 95\%$ bei maximal 6 Meßreihen ($f_1 = 6$) und 30 Meßwerten ($f_2 = 30$). Die Differenz $f_2 - f_1$ darf den Wert 30 jedoch nicht übersteigen, da sonst die Anzahl der Tabellenwerte nicht ausreicht. Bei einer Differenz größer 30 bricht das Programm ab.

Mit Hilfe der eingegebenen Tabellenwerte ist so beispielsweise ein Vergleich von sechs Wertereihen mit je sechs Freisetzungswerten möglich.

Ist der errechnete Quotient F kleiner als der Tabellenwert von F oder kleiner 1, so ist keine Auswertung mehr möglich. Ist jedoch die Streuung der Werte entsprechend dem F-Test nicht zu groß, so wird nacheinander jede der Meßreihen mit jeder anderen mit Hilfe des t-Tests verglichen.

Neben der Vorgabe der statistischen Tabellenwerte für F und t ermöglicht das Programm auch eine Korrektur bereits eingegebener Werte.

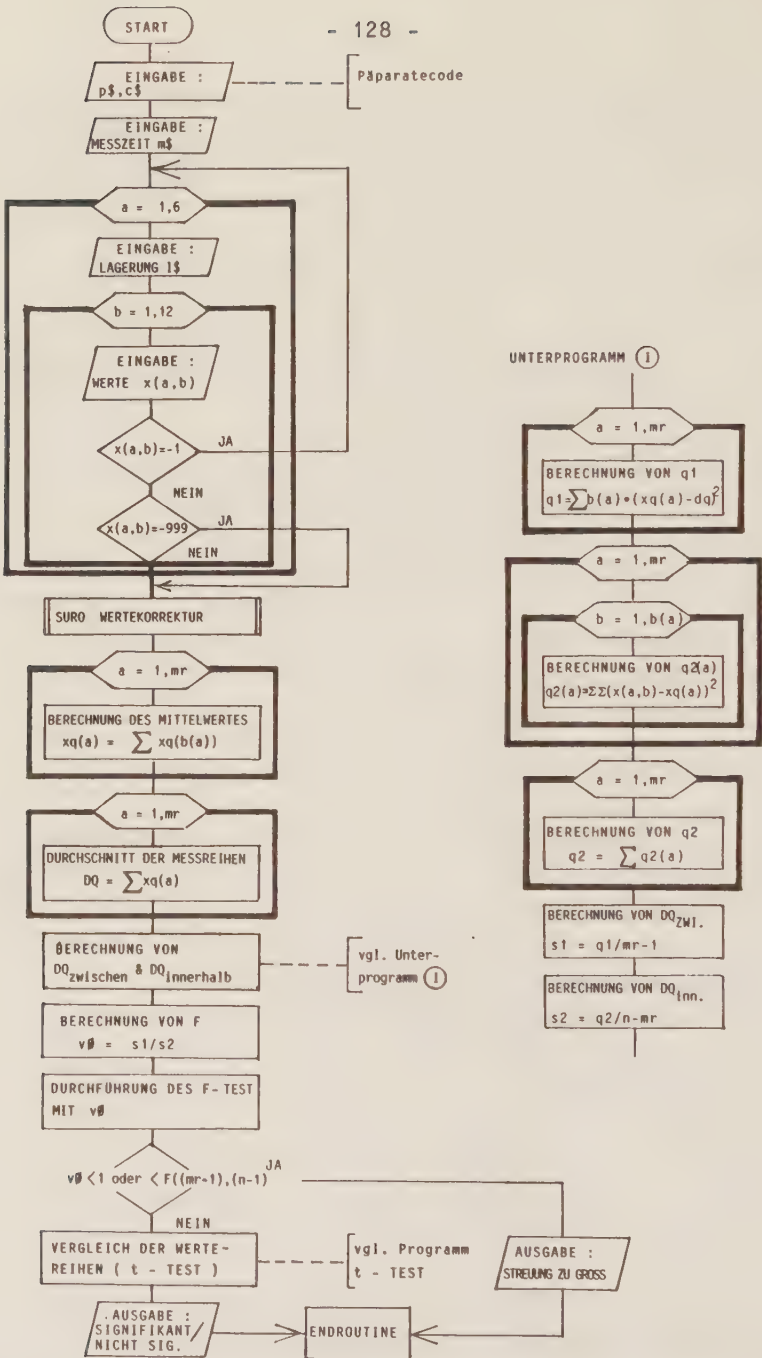


Abb. 67 Ablaufplan des Programms zur Durchführung einer Varianzanalyse

3.2 Programme zur Darstellung und Interpretation von Freisetzungsergebnissen

Da in der vorliegenden Arbeit etwa 500 Freisetzungsuntersuchungen zur Bewertung herangezogen worden waren, ergaben sich Probleme der vergleichenden Darstellung. Daher wurde neben der üblichen graphischen Darstellung in Form von Freisetzungskurven eine weitere Form der Darstellung, die Dissolutioneffizienz (D.E.) verwendet.

Die Dissolutioneffizienz stellt die Fläche unter der Freisetzungskurve bis zu einer bestimmten Zeit t dar, ausgedrückt als Prozentsatz der maximal möglichen Freisetzung in der gleichen Zeit. Mathematisch kann dies über die folgende Gleichung wiedergegeben werden (40, 41):

$$\text{D.E.} = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100\%$$

Dadurch reduziert sich die Freisetzungskurve auf einen einzigen Zahlenwert. Im Programm (Abb. 68) erfolgt nach Eingabe der Meßwerte die Berechnung der Fläche unter der Kurve mit Hilfe der Trapezoidregel. Die so ermittelte Fläche wird dann in Bezug gesetzt zum deklarierten und tatsächlich ermittelten Gehalt an Arzneistoff.

Daraus ergibt sich eine auf den deklarierten Gehalt bezogene absolute und eine auf den ermittelten Gehalt bezogene relative Dissolutioneffizienz.

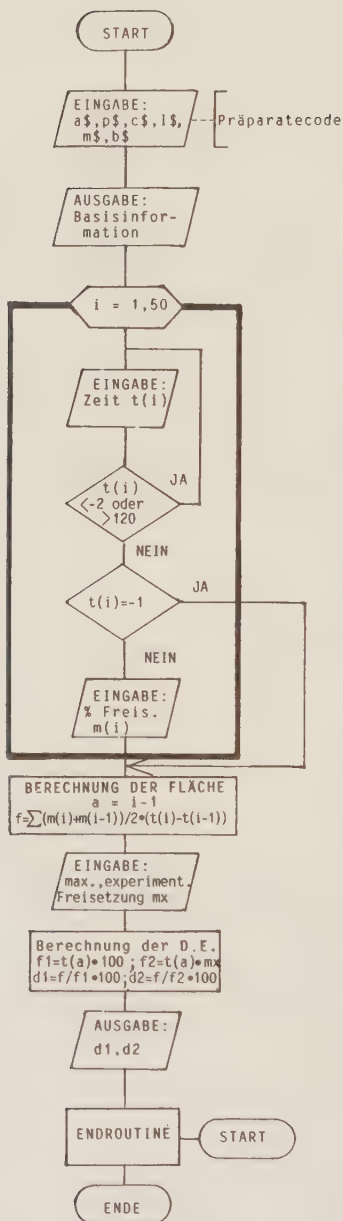


Abb. 68 Ablaufplan des Programms zur Berechnung der
Dissolutioneffizienz

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Freisetzungswerten ist der Versuch ihrer Linearisierung. In der Literatur wurden verschiedene mathematische Umformungen hierzu beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei dieser Methoden in Rechnerprogramme umgesetzt.

Eines der Programme bezieht sich auf das Gesetz von NOYES-WHITNEY, welches in seiner integrierten Form zur Linearisierung von Freisetzungskurven verwendet wird (73, 74, 75, 76):

$$(Gl.12) \quad \ln [c_s / (c_s - c_t)] = k \cdot t$$

Folgt eine Freisetzung, der NOYES-WHITNEY Funktion, so ergibt die Auftragung von $\ln [c_s / (c_s - c_t)]$ gegen die Zeit eine Gerade. c_s ist in diesem Fall entweder der deklarierte Gehalt (absolut = 100%) oder der tatsächlich gefundene Gehalt an Arzneistoff (relativ = Endwert der Freisetzung), c_t dagegen die Konzentration zur Zeit t . Das Programm (Abb. 69) ermöglicht es, Freisetzungsergebnisse umzurechnen, aber auch linearisierte Darstellungen in die Freisetzungsergebnisse zurückzurechnen.

Dabei wurde auch berücksichtigt, daß Freisetzungswerte c_t , welche größer oder gleich der maximalen Konzentration c_s sind, beim Logarithmieren undefinierte Werte ergeben.

Ein weiteres Programm basiert auf der von ROSIN, RAMMLER, SPERLING, BENNET und WEIBULL beschriebenen Gleichung:

$$\lg [-\ln(1-(c_t/c_s))] = b \cdot \lg (t-t_{lag}) - \lg a$$

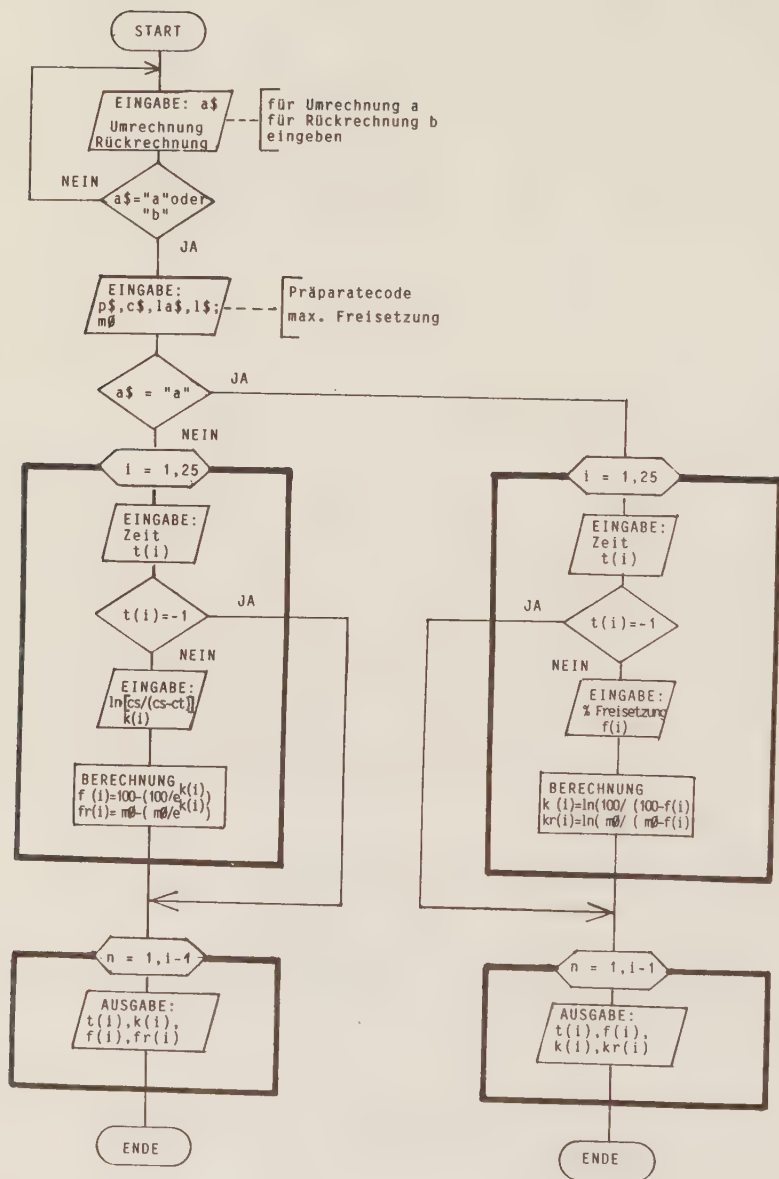


Abb. 69 Ablaufplan des Programms zur Berechnung des KITAZAWA-Plots

Diese doppelt logarithmische Darstellung wurde schon verschiedentlich zur Linearisierung von Freisetzungsergebnissen verwendet (77, 78, 79). Im vorliegenden Programm (Abb. 70) werden nach Eingabe der Freisetzungswerte die logarithmischen Terme nach der beschriebenen Formel berechnet. Im Anschluß kann mit Hilfe einer Regressionsrechnung die Linearität der erhaltenen Gerade überprüft werden.

3.3 Diskussion der Ergebnisse

Mit Hilfe der erstellten Rechnerprogramme war eine statistische Auswertung von bei den Untersuchungen erhaltenen Freisetzungswerten möglich.

Der t-Test eignete sich nicht in allen Fällen, da bei einigen Zubereitungen die Standardabweichungen der einzelnen Meßreihen zu unterschiedlich waren. In der Regel war jedoch eine statistische Aussage mit Hilfe der Varianzanalyse bei sechs Bestimmungen pro Meßpunkt möglich. Nur in Ausnahmefällen konnten keine Aussagen gemacht werden.

Die Darstellung von Freisetzungsprofilen in Form ihrer Dissolutioneffizienz wurde als geeignete Methode zur Darstellung auch größerer Mengen von Freisetzungsergebnissen gefunden. In dieser Arbeit erfolgte in der Regel die Wiedergabe der relativen Dissolutioneffizienz, also bezogen auf den tatsächlich gefundenen Endwert der Freisetzung. Beim Vergleich der relativen und absoluten Dissolutioneffizienz ergaben sich nur bei den Dexamethason-Handelspräparaten, deren Ergebnisse bereits beschrieben wurden, einige Unterschiede. Errechnet wurde die Dissolutioneffizienz meist für einen Untersuchungszeitraum von 60 Minuten. Nur in einigen Fällen wurde auch ein Untersuchungszeitraum von 30 oder 120 Minuten berücksichtigt.

Die logarithmische und doppeltlogarithmische Darstellung von Freisetzungsergebnissen wurde dagegen nur in einigen Fällen verwendet, wenn Änderungen im Freisetzungsverhalten zu beobachten waren.

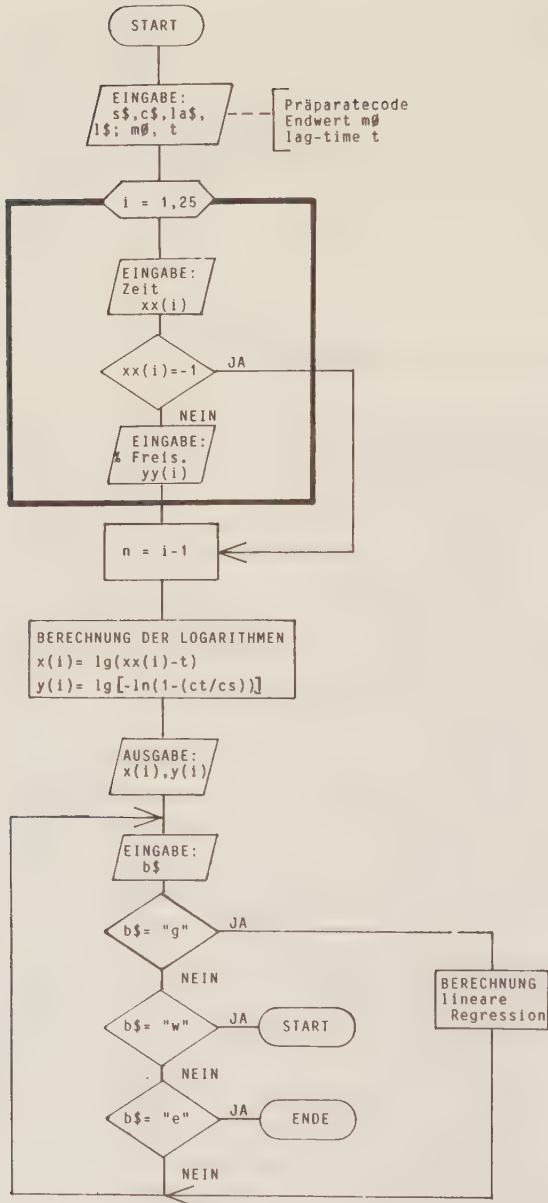


Abb. 70 Ablaufplan des Programms zur Berechnung des RRSBW-Plots.

V. Untersuchung der Anwendungsmöglichkeiten automatisierter Sechsfach-Dissolutionapparaturen

Wie bereits beschrieben, orientiert sich die Durchführung von Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit in der Regel an den Vorschriften der USP oder BP.

Dies trifft zu für die Beschreibung der zu verwendenden Geräte und für weitere Parameter wie Temperatur und Zusammensetzung des Lösemediums bzw. Drehzahl von Paddlerührer oder Drehkorbchen.

Auch automatisierte Dissolutiontestgeräte müssen in den genannten Punkten den Anforderungen der Arzneibücher exakt entsprechen. Das hier verwendete automatische Entnahme- und Meßprinzip basiert auf dem Durchflußverfahren (80).

Die entnommenen Proben werden, in Übereinstimmung mit den Vorschriften der USP XXI und BP 1980, nach Messung verworfen und durch gleiche Volumina frischen Lösemediums ersetzt.

Apparaturen, welche nach dem Durchflußprinzip, aber unter Verwendung eines Mehrfachfotometers arbeiten, erfüllen diese Anforderungen nicht, da die gemessenen Proben in die jeweiligen Lösegefäße zurückgeführt werden.

1. Vergleich der verwendeten Apparaturen

Zur Durchführung der hier beschriebenen Untersuchungen standen zwei Sechsfach-Apparaturen zur Verfügung, die beide nach dem in Abb. 71 dargestellten Prinzip arbeiten. Bei der einen Apparatur handelt es sich um einen Prototyp, bei der anderen um ein handelsübliches Gerät. Da mit beiden Geräten parallel gearbeitet werden sollte, war sicherzustellen, daß beide Apparaturen praktisch übereinstimmende Ergebnisse erbringen. Für alle Untersuchungen wurde die Paddle-Methode herangezogen.

Es wurden verschiedene Fertigarzneimittel der laufenden Einlagerungen untersucht. Die Messungen erfolgten mit den beiden verwendeten Durchflußküvettentypen (1 mm und 10 mm Schichtdicke).

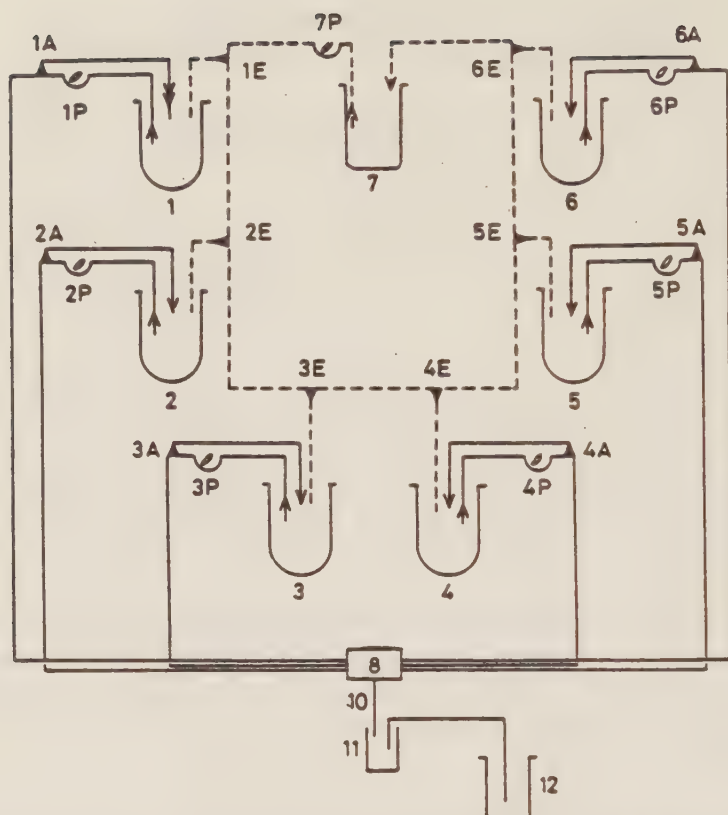


Abb. 71 Funktionsschema des Probenentnahme- und Meßsystems der verwendeten Sechsfach-Apparaturen

A	Analysenkreisläufe
E	Ergänzungskreislauf
1-6	Lösegefäße der Sechsfach-Apparatur
7	Vorratsgefäß für Lösemedium
1A-6A	Analysenventile der Meßkreise
1P-6P	Schlauchpumpenkanäle der Meßkreise
1E-6E	Ergänzungsventile der Meßkreise
7P	Schlauchpumpenkanal des Ergänzungskreislaufs
8	7-Wegeverteilerstück
10	Meßleitung
11	Durchflußküvette
12	Abfallgefäß

Die Pumpleistung der beiden Pumpen wurde so justiert, daß während der unterschiedlichen Meßzeiten (Handelsgerät 30 Sekunden, Prototyp 40 Sekunden) die gleiche Durchflußmenge pro Meßzeit erzielt wurde.

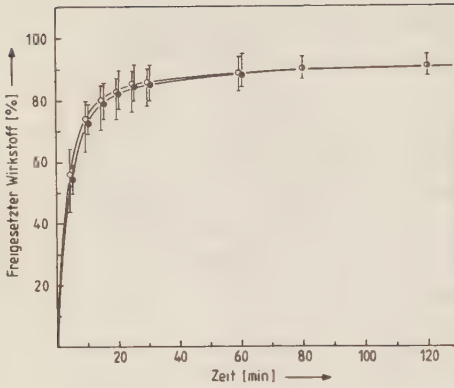
Zusätzlich erfolgte die Auswahl der untersuchten Präparate nach den Befunden vorausgegangener Untersuchungen. Es wurden Präparate mit hoher und niedriger relativer Dissolutionseffizienz ausgewählt. Dabei wurde auch auf eine möglichst große Einheitlichkeit der einzelnen Freisetzungswerte geachtet, um zufällige Schwankungen auszuschließen.

Ergebnisse der Untersuchungen

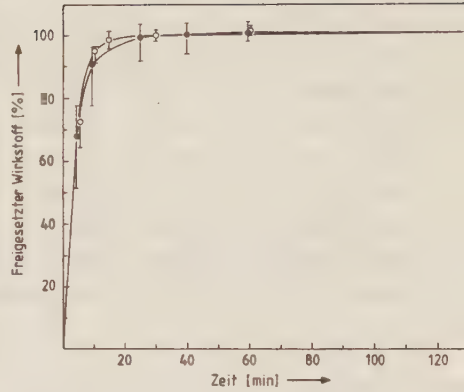
Untersucht wurden die Prednisolon-Präparate E und H, das Phenylbutazon-Präparat B₂ sowie das Tolbutamid-Präparat B. Die Versuchsbedingungen entsprachen den in den einzelnen Kapiteln angegebenen.

Bei der Untersuchung der Zubereitungen wurden, in den Grenzen der Schwankungsbreite der Bestimmungsmethode, praktisch übereinstimmende Werte gefunden. Besonders deutlich war dies bei den langsam freisetzenden Zubereitungen (Prednisolon E und Phenylbutazon B₂) festzustellen (Abb. 72).

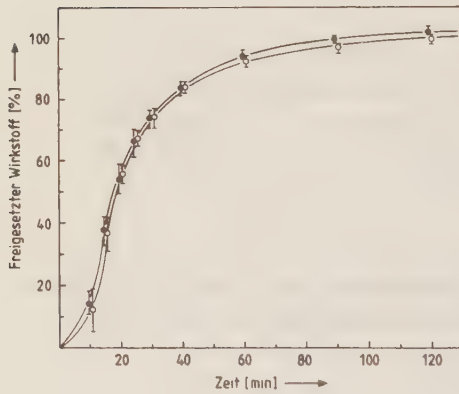
Bei den schnell freisetzenden Präparaten traten in den ersten 10 Minuten geringfügige Schwankungen auf, die jedoch nicht geräteabhängig waren, sondern auf die Schwankungsbreite der Methode zurückgingen.



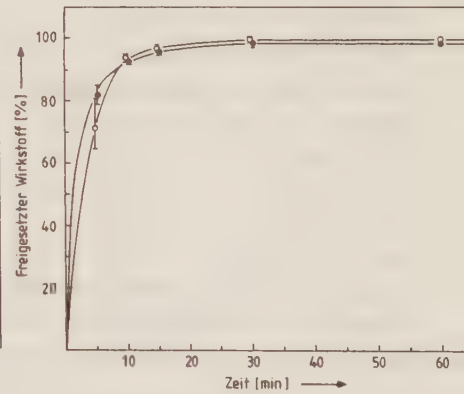
Prednisolon-Präparat E



Prednisolon-Präparat H



Phenylbutazon-Präparat B₂



Tolbutamid-Präparat B

Abb. 72 Vergleich der verwendeten Apparaturen

- ● - Handelsgerät
- ○ - Prototyp

2. Vergleich der Ergebnisse von Paddle- und Drehkörbchenmethode

In der USP finden gegenwärtig folgende Methoden Verwendung:

Apparatur 1 Drehkörbchenmethode (rotating basket, rb.)

Apparatur 2 Rührflügelmethode (paddle, pd.)

Bei der Erstellung einer neuen Monographie wird von der United States Pharmacopeial Convention zunächst entweder die Drehkörbchenmethode mit 100 Upm, oder die Paddlemethode mit 50 Upm vorgeschrieben. In beiden Fällen wird einheitlich gefordert, daß 75% des deklarierten Gehaltes nach nicht mehr als 45 Minuten freigesetzt sind (81).

Da aber beide Methoden nicht die gleichen Ergebnisse liefern, wird ausdrücklich auf die Möglichkeit der Mitarbeit von Arzneimittelherstellern bei der Erstellung der entgeltlichen Fassung der Monographie hingewiesen (82).

In einer Leitlinie der F.I.P. zum Thema "dissolution testing" wurde vor allem die Paddlemethode mit 50 Upm als Standardmethode empfohlen (83). In der vorliegenden Arbeit erschien es deshalb als sinnvoll, die mit beiden Methoden erzielten Ergebnisse am Beispiel dreier Handelspräparate zu vergleichen.

Dazu wurde ein Verfahren herangezogen, das darauf beruht, die Zeitwerte, welche bei beiden Methoden zum Erreichen der gleichen Freisetzungsmenge nötig sind, zu vergleichen. (84, 85).

Es wird zunächst an einem Modell die Freisetzung nach einer Zeit t_1 bestimmt und dann am anderen Freisetzungsmodell die Zeit t_2 ermittelt, zu der die gleiche Freisetzung erreicht wurde. t_1 und t_2 können dann als Quotient und/oder in Form einer Graphik dargestellt werden. Ist der Quotient bei allen Zeiten gleich, so ergibt die Zeichnung eine Gerade und die Modelle machen vergleichbare Aussagen über das Freisetzungsverhalten. Der Quotient bzw. die Steigung stellt dann den Umrechnungsfaktor dar.

Zur Untersuchung wurden Fertigpräparate verwendet, die bereits bei den Lagerungsuntersuchungen mit einbezogen worden waren.

Ergebnisse der Untersuchungen

An Prednison Handelspräparat G wurde ein Vergleich der Paddlemethode (50 Upm) mit der Drehkörbchenmethode (100 Upm) vorgenommen.

Dabei konnte eine lineare Verknüpfung der t_1 und t_2 Werte gefunden werden (Tab. 21 und Abb. 73, 74). Der Umrechnungsfaktor betrug 1,57.

Zeit _{paddle}	Zeit _{drehk.}	t_{pd}/t_{rb}
(min)	(min)	
10	6,5	1,538
15	10,0	1,500
20	13,0	1,538
25	16,5	1,515
30	19,0	1,579
40	26,5	1,509
50	31,5	1,587
Korrelationskoeffizient : 0,999		
Steigung = Quotient t_{pd}/t_{rb} : 1,566		

Tab. 21 Wertetabelle zur Umformung von Paddle-Werten (50 Upm) in Drehkörbchen-Werte (100 Upm) am Beispiel von Prednison-Präparat G

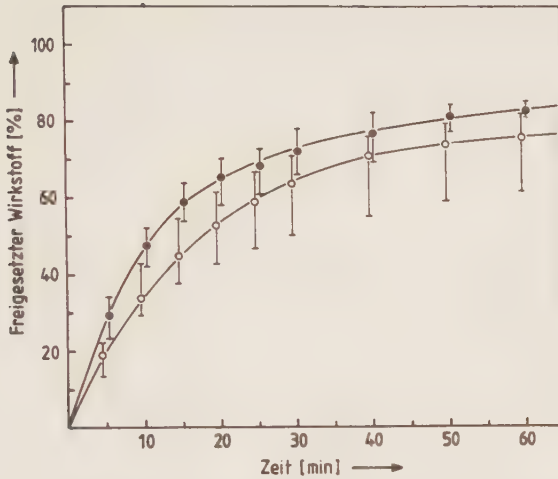


Abb. 73 Vergleich der Wirkstofffreisetzung aus Prednison-Präparat G mit der Paddle- und der Drehkörbchenmethode
- ○ - Paddle - ● - Drehkörbchen

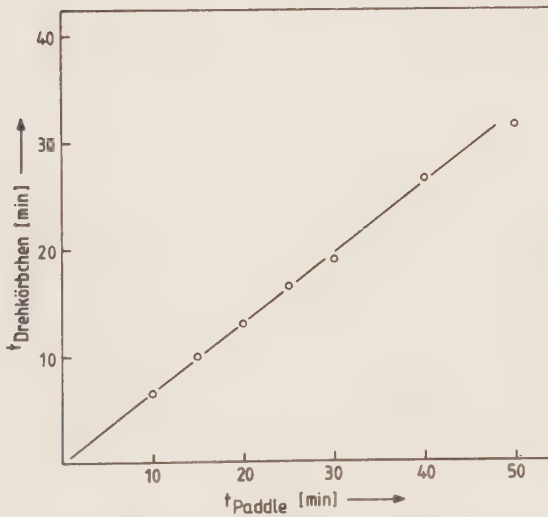


Abb. 74 Graphische Bestimmung des Umrechnungsfaktors von Paddle- und Drehkörbchenmethode für Prednison-Präparat G
- ○ - Zeiten gleicher Freisetzung

Ferner wurden zwei Prednisolon-Fertigarzneimittel unter verschiedenen Bedingungen verglichen. Tabelle 22 gibt die unterschiedlichen Anforderungen wieder, die beim Wechsel der Vorschrift von USP XX zu deren Supplement 2a eingetreten sind.

	USP XX	Suppl. 2a
Prüfmedium	entgastes Wasser	Wasser
Prüfvolumen	900 ml	500 ml
Apparatur	1	2
Rotation	100 Upm	50 Upm
Prüfdauer	20 '	30 '
Anforderungen Q	60 %	70 %

Tab. 22 Änderungen der Anforderungen an den Dissolution-Test für Prednisolon-Tabletten bei Einführung des Supplement 2a der USP XX

Auch bei diesen Untersuchungen ergab sich eine gute Linearität von t_1/t_2 (Abb. 75 u. 76). Während bei Präparat M die Verwendung des Paddles kaum einen Einfluß auf die Schwankungen der Einzelwerte hatte (Abb. 77), war dies bei Präparat D (Abb. 78) deutlich festzustellen. Die gefundenen Schwankungen der Einzelwerte waren bei Verwendung der Paddlemethode erheblich größer als bei der Drehkörbchenmethode.

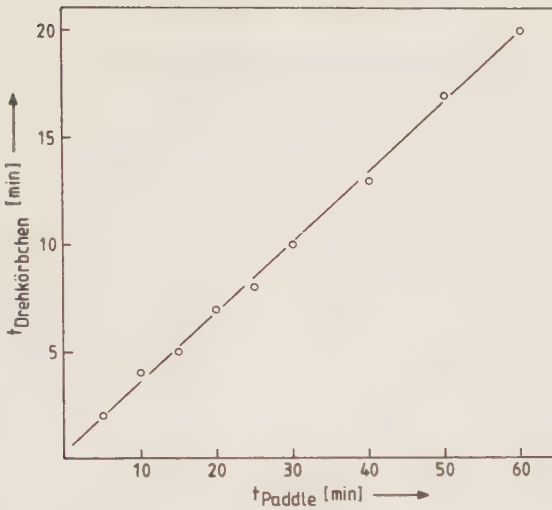


Abb. 75 Graphische Bestimmung des Umrechnungsfaktors von Paddle- und Drehkörbchenmethode für Prednisolon-Präparat D
- o - Zeiten gleicher Freisetzung

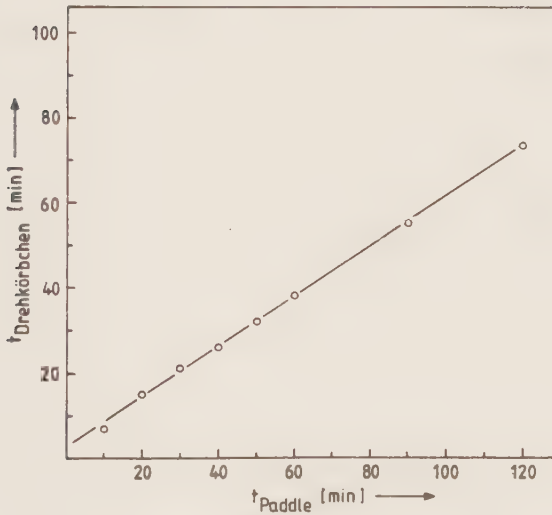


Abb. 76 Graphische Bestimmung des Umrechnungsfaktors von Paddle- und Drehkörbchenmethode für Prednisolon-Präparat M
- o - Zeiten gleicher Freisetzung

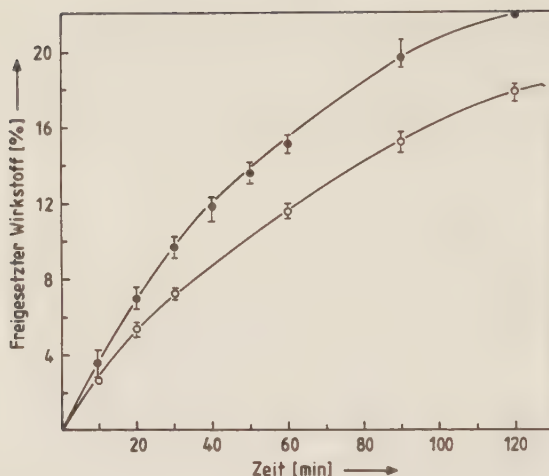


Abb. 77 Vergleich der Wirkstofffreisetzung aus Prednisolon-Präparat M mit der Paddle- und der Drehkörbchen-methode
 - ○ - Paddle - ● - Drehkörbchen

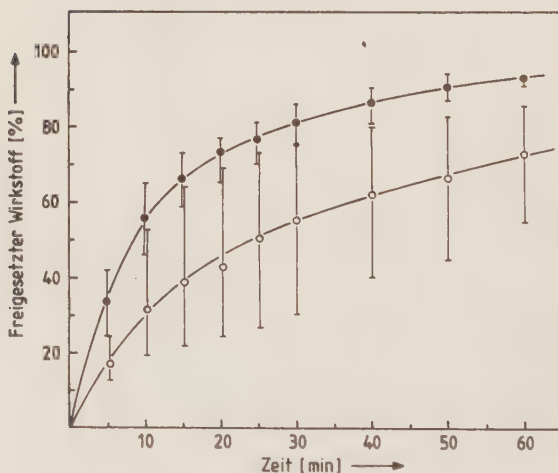


Abb. 78 Vergleich der Wirkstofffreisetzung aus Prednisolon-Präparat D mit der Paddle- und der Drehkörbchen-methode
 - ○ - Paddle - ● - Drehkörbchen

Als Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten der beiden Präparate kann wahrscheinlich die Zusammensetzung der Tablettenhilfsstoffe angenommen werden. So wurde bei Präparat M kein Sprengmittel gefunden. Die Tablette zerfiel bei der Untersuchung nicht und die Freisetzung, die sehr einheitlich war, erfolgte hauptsächlich durch Diffusion aus den gequollenen Komprimaten. Die Verwendung des Drehkörbchens beschleunigte die Freisetzung zwar um den Faktor 1,7, veränderte jedoch nicht das Profil der Freisetzung.

Bei Präparat D wurde die Freisetzung durch den Zerfall in die Granulatpartikel gesteuert. Bei Verwendung des Paddles führte dies zu einer ungleichmäßigen Auflösung. Bei Benutzung des Drehkörbchens löste sich die Zubereitung im Mittel drei mal so schnell auf. Zudem nahm die Variationsbreite der Einzelwerte deutlich ab.

3. Vergleichende Untersuchungen der Lösungsge-
schwindigkeit von Tabletten-, Dragée- und
Kapselpräparaten

Abschließend wurde die Verwendungsmöglichkeit der Sechsfach-Apparatur für die vergleichende Bestimmung von verschiedenen Darreichungsformen untersucht.

Neben spektralfotometrischer Analytik lassen sich Sechsfach-Dissolutiongeräte, die nach dem beschriebenen Prinzip Proben entnehmen und messen, auch mit anderen Analysenverfahren, wie beispielsweise Fluorimeter oder Refraktometer, ausrüsten, die nach dem Durchflußprinzip betrieben werden. Diese Möglichkeit ist bei Dauerdurchflußgeräten, welche Sechsfach-Fotometer benötigen, nicht gegeben. Es wurden zu den bisher untersuchten Arzneistoffen fünf weitere nach USP oder BP zu prüfende in die Untersuchungen mit einbezogen (Tab. 23).

Bei den nach der Vorschrift der BP 1980 (86) zu prüfenden Tetracyclin•HCl-Zubereitungen wurden abweichend von der Arzneibuchangabe anstelle der Bechergläser mit flachem Boden die Rundbodengefäße der USP verwendet.

Arzneistoff	Methode	Anforderung
Acetazolamid	USP XX, 2a	70%, 45 Minuten
Acetylsalicylsäure	USP XX, 1a	80%, 30 Minuten
Indometacin	USP XX, 3a	80%, 20 Minuten
Nitrofurantoin	USP XX	25%, 60 Minuten
Tetracyclin•HCl	BP 1980	70%, 45 Minuten

Tab. 23 Untersuchte Arzneistoffe und Anforderungen der
Arzneibücher

Ergebnisse der Untersuchungen

Die beiden untersuchten Acetazolamid-Tablettenpräparate (Abb. 79) zeigten nur geringe Unterschiede in ihrem Freisetungsverhalten. Beide erfüllten die Anforderungen der USP. Eine Untersuchung von sechs Einzeldosen reichte für diese Aussage aus, da jeder Einzelwert nach 45 Minuten Meßzeit eine Freisetzung größer 75% aufwies.

Bei den Acetylsalicylsäure-Tablettenpräparaten zeigten sich Unterschiede in Abhängigkeit von der Darreichungsform (Abb. 80).

Die Zweischichtentablette A setzte den Wirkstoff in einer Initialphase von etwa 30 Minuten rasch frei. Danach trat eine deutliche Verlangsamung der Freisetzung ein. Das Tablettenpräparat B hingegen wies ein für normal zerfallende Tabletten gutes Freisetungsverhalten auf.

Bemerkenswerte Unterschiede waren bei den beiden Indometacin-Zubereitungen festzustellen (Abb. 81). So konnten bei der Manteltablette A beispielsweise deutliche Retardeigenschaften festgestellt werden. Die Freisetzung des Kapselpräparates B war als mangelhaft zu bezeichnen. Der Mittelwert der Freisetzung, bestimmt nach 20 Minuten Prüfdauer, lag mit etwa 83% noch oberhalb der von der USP geforderten Grenze. Aufgrund der Schwankungen der Einzelwerte wäre zur Sicherung einer Freisetzung entsprechend den Arzneibuchanforderungen jedoch eine Nachuntersuchung von mindestens sechs weiteren Einzeldosen notwendig gewesen.

Die untersuchten Nitrofurantoin-Präparate zeigten ebenfalls unterschiedliche Freisetzungseigenschaften (Abb. 82).

So wies das Dragéepräparat A sehr uneinheitliche Freisetzungswerte auf. Ursache hierfür könnte die langsame Auflösung des Überzugsmaterials sein.

Bei der Retardkapsel B wurde eine einheitliche, deutlich verzögerte Freigabe des Wirkstoffes gefunden.

Während bei einer Retardkapsel die Maßstäbe der USP nicht anzulegen sind, hätten zur Bestimmung der Arzneibuchkonformität bei Präparat A, aufgrund der Schwankungen der Einzelwerte, ebenfalls zumindest sechs weitere Prüfmuster getestet werden müssen.

Die Befunde bei Tetracyclin-HCl-Handelspräparaten ergaben für beide Zubereitungen eine niedrige Freisetzungsrate (Abb. 83).

Das Kapselpräparat A zeigte bei erheblichen Schwankungen der Einzelwerte nach 60 Minuten Prüfzeit nur eine Freisetzung von etwa 75%.

Bei Dragéepräparat B konnten in diesem Prüfzeitraum sogar nur knapp 40% Freisetzung gefunden werden. Die Einheitlichkeit der Einzelwerte war hier hingegen als gut zu bezeichnen.

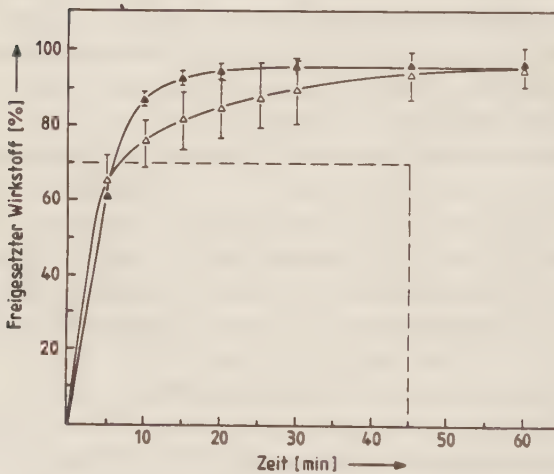


Abb. 79 Freisetungsverhalten zweier Acetazolamid-Handelspräparate
- $\triangle$ - Tablette A, 250 mg
- $\blacktriangle$ - Tablette B, 250 mg

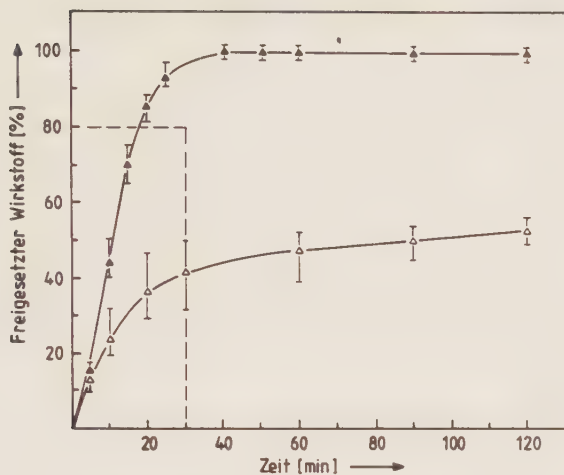


Abb. 80 Freisetungsverhalten zweier Acetylsalicylsäure-
Handelspräparate
- $\triangle$ - Zweischiichttablette A, 650 mg
- $\blacktriangle$ - Tablette B, 500 mg

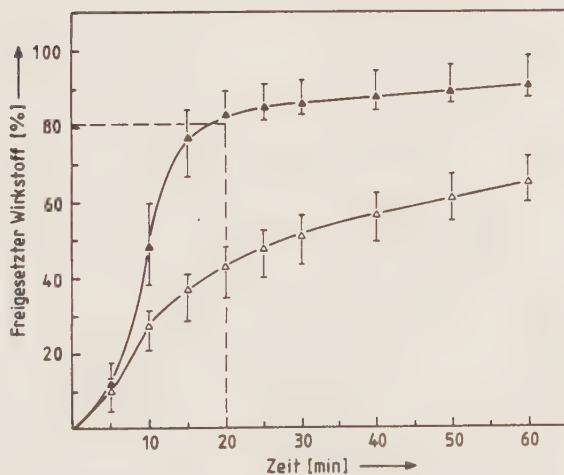


Abb. 81 Freisetungsverhalten zweier Indometacin-
Handelspräparate
- $\triangle$ - Manteltablette A, 25 mg
- $\blacktriangle$ - Kapsel B, 25 mg

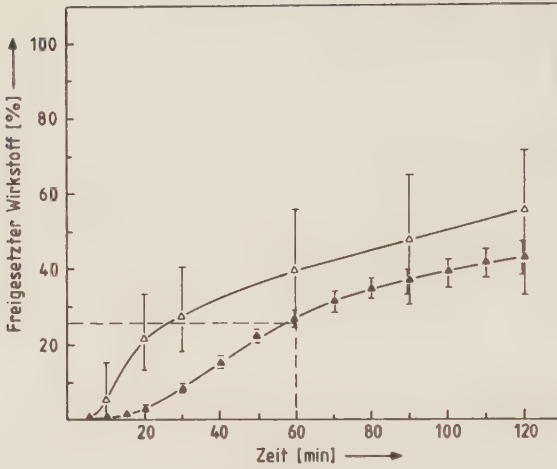


Abb. 82 Freisetungsverhalten zweier Nitrofurantoin-Handelspräparate
- $\triangle$ - Dragée A, 50 mg
- $\blacktriangle$ - Retardkapsel B, 150 mg

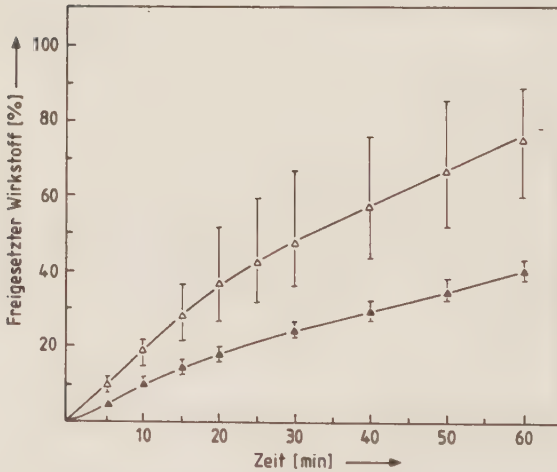


Abb. 83 Freisetungsverhalten zweier Tetracylin·HCl-Handelspräparate
- $\triangle$ - Kapsel A, 500 mg
- $\blacktriangle$ - Dragée B, 500 mg

4. Diskussion der Ergebnisse

Die verwendete Apparatur ermöglichte in allen Fällen eine schnelle Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit.

Die Wahl der Freisetzungsmethode (Paddle oder Drehkörnchen) nimmt Einfluß auf die Quantität und die Schwankungen der Einzelwerte, wie aus dem Beispiel des Prednisolon Präparates D deutlich hervorgeht.

Die Ergebnisse zeigten auch, daß für jedes Präparat gesonderte Umrechnungsfaktoren ermittelt werden müssen. Diese Befunde wurden durch Angaben von POSTI und SALONEN bestätigt (87).

Die Errechnung eines Faktors für verschiedene Präparate eines Wirkstoffes (88) erscheint deshalb als nicht statthaft.

Die Untersuchungen zeigten weiter, daß der Freigabetest auch Aussagen bei retardierten Arzneiformen ermöglicht. Unabhängig von Fragen einer Korrelation mit der biologischen Verfügbarkeit erscheinen solche Prüfungen im Rahmen der Qualitätssicherung als sinnvoll.

Da nach der Versuchsanordnung der USP die jeweils analysierte Probe verworfen wird und die Versuchsdauer in der Regel auf 60 Minuten beschränkt ist, müssen bei längeren Versuchszeiten z.B. bei der Untersuchung von Depot-Zubereitungen, die dann eintretenden Substanzverluste durch rechnerische Korrektur berücksichtigt werden.

Treten bei Zubereitungen mit großen Extinktionskoeffizienten und/oder hohen Dosierungen, wie beispielsweise Tolbutamid-Präparaten, zu hohe Extinktionswerte auf, so kann bei Verwendung eines geeigneten Fotometers die Messung der Extinktion in der Flanke des Maximums durchgeführt werden. Bei Tolbutamid könnte anstelle der Bestimmung im Maximum bei 226 nm eine Messung bei 239 nm erfolgen.

Nicht durchführbar ist eine spektralfotometrische Auswertung bei Stoffen, die keinerlei Absorption besitzen, wie etwa Lithiumcarbonat oder Meprobamat. Eine arzneibuchkonforme Bestimmung der Freisetzung ist auch in den Fällen nicht durchführbar, in denen Arbeitsschritte wie Ansäuern, Alkalisieren, Ausschütteln, Abdampfen oder Umsetzen mit speziellen Reagenzien erforderlich sind.

C. Experimenteller Teil

I. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit mit Hilfe einer Einzel-Apparatur

1. Geräte und Materialien

Glasrundbodengefäße und Drehkörbchen aus rostfreiem Edelstahl; Fa. O. Glock, Frankfurt/Main

Thermostat Haake E 1; Fa. Haake Messtechnik GmbH und Co., Karlsruhe

Spektralfotometer PMQ 2; Fa. Zeiss, Oberkochen

Küvetten, 50 mm Quarzglas; Fa. Hellma, Müllheim/Baden

Filterhalter SM 165 14E und Membranfilter SM 113 02;

Fa. Sartorius, Göttingen

Vergleichssubstanz Dexamethason, Ch.-Bez. 17021299;

Fa. Schering AG, Berlin⁺⁾

2. Durchführung der Bestimmungen

Verwendung fand die in der USP XXI beschriebene Drehkörbchenmethode mit 100 Upm.

Die quantitative Bestimmung erfolgte spektralfotometrisch bei 240 nm mit Quarzküvetten der Schichtdicke 50 mm.

Tablettenpräparate mit 1,0 und 1,5 mg Arzneistoff wurden in 900 ml luftfreiem Wasser untersucht. Bei Präparaten mit 0,5 mg Dexamethason wurde die Menge an Lösemedium aus meßtechnischen Gründen auf 450 ml reduziert. Das Wasser wurde vor Versuchsbeginn auf 37°C $\pm$ 0,5°C erwärmt.

Nach 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten, in Einzelfällen auch nach 45 und 60 Minuten, wurden Proben entnommen und mit Hilfe eines Membranfilters schwebstofffrei direkt in die Küvette filtriert. Nach der spektralfotometrischen Bestimmung wurde die Lösung wieder in das Lösegefäß zurückgegeben.

⁺⁾ Dem Hersteller danken wir für die Überlassung von Versuchsmustern.

Je Dexamethason-Tablettenpräparat wurden sechs Einzeldosen untersucht und daraus die Mittelwerte für eine Lösungsgeschwindigkeitskurve gebildet.

3. Spektralfotometrische Bestimmungen

Die Auswertung der Extinktionswerte erfolgte über die Steigung der in Abb. 84 wiedergegebenen Eichgeraden mit Hilfe eines HP 97 Tischrechners; Fa. Hewlett Packard, Frankfurt/Main.

Zur Erstellung der Eichgerade wurden fünf verschiedene Mengen Dexamethason getrennt eingewogen und nach Verdünnung unter gleichen Bedingungen wie bei den Untersuchungen die Extinktion bestimmt.

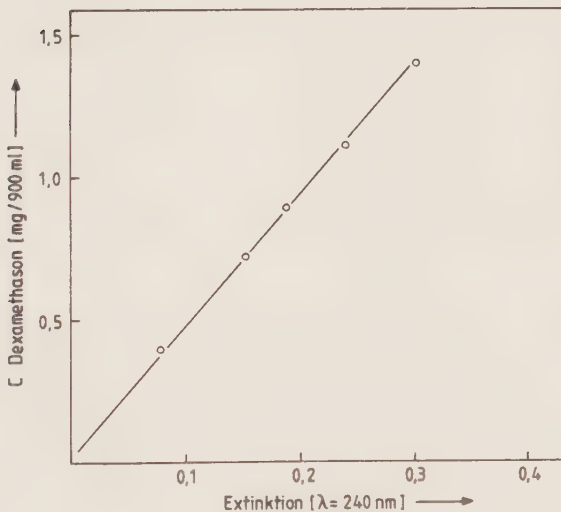


Abb. 84 Eichgerade der spektralfotometrischen Bestimmung von Dexamethason in Wasser

II. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung der Dexamethason-Tablettenpräparate

1. Geräte und Materialien

Hochdruckpumpe Modell M 45, Integrator Data Module M 730,
Einspritzblock Modell U6K, Radial Compression System RCM
100; alle Geräte Fa. Waters GmbH, Königstein
Detektor UVDEC 100 III; Fa. Biotronic, Frankfurt/Main
Zentrifuge UJ 1; Fa. Heraeus-Christ GmbH, Osterode/Harz
Ganzfiltrationsgerät und PTFE-Membranfilter Typ FH, 0,5 µm;
Fa. Millipore, Bedford, USA
Membranfilter SM 11307; Fa. Sartorius, Göttingen

Methanol z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt

2. Chromatographische Bedingungen

Stationäre Phase : Radial-Pak C 18 (reversed phase), 10µm
Fa. Waters GmbH, Königstein
Mobile Phase : Methanol 70 ml
Wasser 30 ml
Meßwellenlänge : 240 nm
Empfindlichkeit : 0,16 a.u.f.s
Schreibervorschub: 1 cm / min
Fluß : 1 ml / min

Zur Herstellung des Fließmittels wurde das Wasser über ein
Cellulosenitrat-Membranfilter, der Methanol über ein PTFE-
Membranfilter filtriert. Nach der Vereinigung der Phasen
wurde 30 Minuten im Ultraschallbad entgast.

3. Probenaufbereitung und Durchführung der Bestimmungen

Jeweils fünf Tabletten wurden gewogen und im Mörser verrie-
ben. Es wurde dann die Menge entsprechend dem Gewicht einer
Tablette eingewogen und mit 5 ml Methanol jeweils 30 Minu-
ten im Schüttler extrahiert.

Partikel wurden durch mehrmalige Zentrifugation (15 Minuten bei 3500 Upm) abgetrennt. Von dieser Lösung wurden jeweils 10 µl injiziert.

Die quantitative Bestimmung der Arzneistoffe erfolgte über den Integrator nach der Methode des externen Standards durch dreimalige Injektion von Standardlösungen sowie Einpunkt Eichung und Kalibrierung, die Auswertung der Meßsignale über eine Peakflächenbestimmung. Bei den Werten handelte es sich um die Mittelwerte aus 2 x 3 Bestimmungen.

III. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit mit Hilfe von automatischen Sechsfach-Apparaturen

1. Geräte und Materialien

Geräte

Verwendung fanden der von THOMA, HANSTEIN und HERZFELDT (80) beschriebene Prototyp eines Sechsfach-Dissolutionstestgerätes sowie das Wirkstoff-Freigabe Prüfgerät PTW mit dem automatischen Probeentnahme- und Meßsystem Typ PEM der Fa. Pharma Test Apparatebau GmbH, Hainburg.

Der Prototyp wurde so abgeändert, daß beide Systeme nach dem in Abb. 71 dargestellten Prinzip arbeiteten. Die Ausrüstung der Geräte wurde erst zu einem späteren Zeitpunkt auf die Durchführung von Untersuchungen mit dem Drehkorbchen erweitert.

Schlauchpumpen Ismatec IP 12 und MP 13 und Zubehör;

Fa. Verder, CH-Zürich

Reagent Filter Typ 178.3985.01; Fa. Technikon, Bad Vilbel
Tygon-Schläuche (0,8 mm ID, 1,6 mm OD);

Fa. Pharmatest, Hainburg

Zweistrahlfotometer UV 150-02 und UV 190 (schreibend);

Fa. Shimadzu, Eching bei München

Einstrahlphotometer Cecil CE 292; Fa. Pabisch, München

Durchflußküvetten mit 1 mm und 10 mm Schichttiefe, QS;

Fa. Hellma, Müllheim/Baden

Kompensationsschreiber Omniscribe Type B 5117-3;
Fa. Kontron, Eching bei München
pH-Meter Type E 632 mit Einstabmeßkette EA 120;
Fa. Methrom, CH-Herisau
Karl-Fischer-Titrator Typ E 633; Fa. Methrom, CH-Herisau

Vergleichssubstanzen

Prednisolon, Ph.Eur.	Ch. 023816; Fa. Synochem, Hamburg
Prednison, Ph.Eur.	Ch. 025603; Fa. Synochem, Hamburg
Chinidinsulfat, USP XX	Ch. 831; Fa. Synochem, Hamburg
Griseofulvin, LAB	Ch. 18C-0319; Fa. Sigma, München
Hydrochlorothiazid, BP 1980 ⁺⁾	Fa. Ciba Geigy, Wehr/Baden
Isonikotinsäurehydrazid, BP	Ch. 608021; Fa. Synochem, Hamburg
Phenobarbital ⁺⁾	Ch. 685285; Fa. Bayer, Leverkusen
Tolbutamid, Ph.Eur. ⁺⁾	Ch. C 433; Fa. Hoechst, Frankfurt/M
Phenylbutazon, Ph.Eur.	Fa. Synochem, Hamburg
Salicylsäure, Ph.Eur.	Ch. 0054027; Fa. Merck, Darmstadt
Acetazolamid, LAB	Ch. 71F-0311; Fa. Sigma, München
Acetylsalicylsäure, Ph.Eur.	Ch. 65389; Fa. Synochem, Hamburg
Indometacin, BP 1973	Ch. 29003; Fa. Synochem, Hamburg
Nitrofurantoin	Ch. 735853; Fa. Synochem, Hamburg
Tetracyclin-HCl, Ph.Eur.,	Ch. 917182; Fa. Synochem, Hamburg

Die Vergleichssubstanzen wurden zu Beginn der Untersuchungen getrocknet und dann im Exsikkator über Blaugel aufbewahrt. Bei Chinidinsulfat unterblieb ein Trocknen; es wurde, gemäß den Angaben der USP, zu Beginn einer Meßreihe der Wassergehalt mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt. Der Wassergehalt wurde dann bei der Auswertung berücksichtigt.

⁺⁾ Den Herstellern danken wir für die Überlassung der Versuchsmuster

Chemikalien

Salzsäure, 1 N	z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt
Salzsäure, konz.	z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt
Natronlauge, 1 N	z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt
Kaliumdihydrogenphosphat	z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt
Ethanol	z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt
Eichpuffer pH 7,0 und 9,0;	Fa. Pusl, München
Methanolische Pyridin-SO ₂ -Lösung, Methanolische Jodlösung;	
Riedel-de Haen, Seelze/Hannover	
Methanol, wasserfrei	
Di-Natriumtartrat-2-Hydrat	
Natriumacetat-trihydrat	z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt
Essigsäure (konz.)	z.Analyse; Fa. Merck, Darmstadt

2. Spektralfotometrische Bestimmungen

Zur Bestimmung der Eichkurven wurden in der Regel fünf Eichlösungen getrennt eingewogen, unter Umständen verdünnt, und im Durchfluß die Extinktion gemessen. Ausnahmen bildeten die Bestimmungen von Griseofulvin und Hydrochlorothiazid-rutosid. Bei Griseofulvin erfolgte die Aufnahme der Eichgeraden in normalen Quarzküvetten. Bei Hydrochlorothiazid-rutosid wurden, da keine Reinsubstanz vorlag, die Einzelwerte der Freisetzungsuntersuchungen auf die Freisetzung nach völliger Auflösung der Zubereitung bezogen.

Die Messungen wurden vor jeder Meßreihe wiederholt, um die Linearität der Beziehung Gehalt/Extinktion im Meßbereich zu überprüfen. Zusätzlich wurde pro Tag vor Beginn der Messungen ein einzelner Eichwert erstellt.

Die Auswertung erfolgte nach Berechnung über die Steigung der Eichgeraden. Als Beispiele wurden die Eichgeraden von Prednisolon und Prednison für die Bestimmung nach Bezug vom Hersteller wiedergegeben (Abb. 85).

Die Berechnung erfolgte auf einem Personal Computer (CBM 8032), Fa. Commodore, Neu Isenburg.

Im folgenden wurden verwendete Versuchsbedingungen der Freisetzungsbestimmungen, sowie Steigung, Achsenabschnitt und Korrelationskoeffizient der Eichgeraden für die untersuchten Wirkstoffe wiedergegeben.

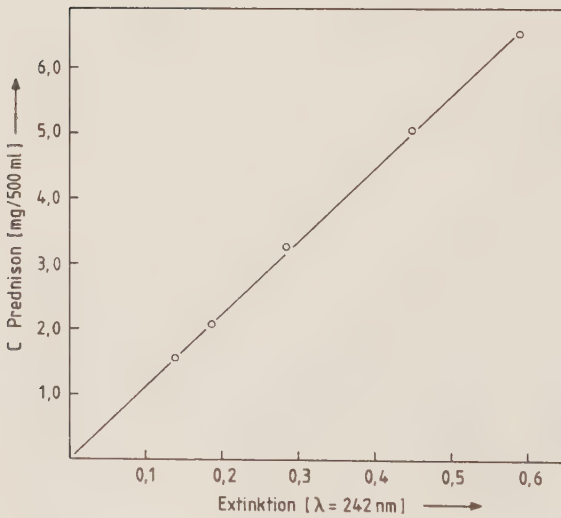
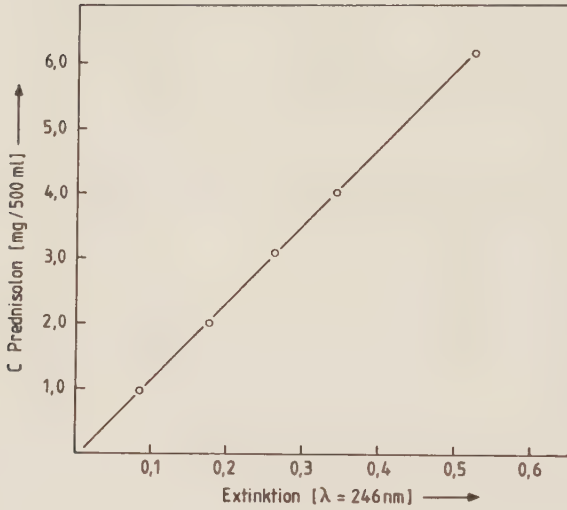


Abb. 85 Eichgeraden der spektralfotometrischen Bestimmung von Prednisolon und Prednison

Prednisolon

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, 2a)

Lösemedium : Wasser, 500 ml
Methode : Paddle, 50 Upm
Meßwellenlänge : 246 nm, 10 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,08406
Achsenabschnitt der Eichgeraden : 0,00401
Korrelationskoeffizient : 0,99939

Prednison

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX)

Lösemedium : Wasser, 500 ml
Methode : Paddle, 50 Upm
Meßwellenlänge : 242 nm, 10 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,09079
Achsenabschnitt der Eichgeraden : - 0,00256
Korrelationskoeffizient : 0,99975

Chinidinsulfat

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, in Abwandlung)

Lösemedium	: 0,1 N Salzsäure, Künstl. Darmsaft o.E.,	
	900 ml	900 ml
Methode	: Paddle, 50 Upm	Paddle, 50 Upm
Meßwellenlänge	: 248 nm, 1 mm	330 nm, 1 mm
Steigung der Eichgeraden:	0,00828	; 0,00141
Achsenabschnitt	: - 0,00338	; - 0,00065
Korrelationskoeffizient	: 0,9999	; 0,9999

Rezeptur des künstlichen Darmsaftes ohne Enzyme (USP)

Kaliumdihydrogenphosphat	34,00 g
Natronlauge 1 N	190 ml
Wasser	ad 5000 ml

Einstellung mit Natronlauge auf pH 7,50 +0,05

Griseofulvin

Verwendete Versuchsbedingungen

Lösemedium : Wasser, 1000 ml
Methode : Paddle, 50 Upm
Meßwellenlänge : 294 nm, 10 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,06997
Achsenabschnitt der Eichgeraden : - 0,00046
Korrelationskoeffizient : 0,9999

Hydrochlorothiazid

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, in Abwandlung)

Lösemedium : verdünnte Salzsäure (konz.) 1 in 100
Methode : Paddle, 75 Upm
Meßwellenlänge : 273 nm, 10 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,6974
Achsenabschnitt der Eichgeraden : 0,00732
Korrelationskoeffizient : 0,9999

Isonikotinsäurehydrazid

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, 4a, in Abwandlung)

Lösemedium : Wasser, 900 ml
Methode : Paddle, 50 Upm
Meßwellenlänge : 263 nm, 1 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,00333
Achsenabschnitt der Eichgeraden : 0,00262
Korrelationskoeffizient : 0,9999

Phenobarbital

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, 3a, in Abwandlung)

Lösemedium : künstl. Darmsaft o. Enzyme, 900 ml
Methode : Paddle, 50 Upm
Meßwellenlänge : 238 nm, Küvette: 1 mm ; 10 mm
Steigung der Eichgeraden : 0,00338 ; 0,03227
Achsenabschnitt der Eichgeraden : 0,00172 ; - 0,00011
Korrelationskoeffizient : 0,9999 ; 0,9999

Der Künstliche Darmsaft ohne Enzyme wurde anstelle von Wasser verwendet, um eine Bestimmung im Durchfluß bei einem konstanten pH-Wert von 7,5 zu ermöglichen. Eine Untersuchung in Wasser oder Salzsäure war im Durchfluß nicht möglich, da für Barbitursäuren im Säuren keine Extinktion meßbar ist (89, 90).

Tolbutamid

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, in Abwandlung)

Lösemedium	:	Phosphatpuffer pH 7,4 , 1000 ml
Methode	:	Paddle, 75 Upm
Meßwellenlänge	:	226 nm, 1 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden	:	0,00409
Achsenabschnitt der Eichgeraden	:	0,02054
Korrelationskoeffizient	:	0,9995

Aus meßtechnischen Gründen wurde das Volumen des Prüfmediums von 900 ml auf 1000 ml erhöht.

Rezeptur des Phosphatpuffers pH 7,4 (USP XXI)

Kaliumdihydrogenphosphat		34,03 g
Natronlauge	1 N	195,5 ml
Wasser	ad	5000 ml

Einstellung mit Natronlauge auf pH 7,40 $\pm$ 0,05

Phenylbutazon

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, in Abwandlung)

Lösemedium	:	Künstlicher Darmsaft ohne Enzyme
Methode	:	Paddle, 50 Upm
Meßwellenlänge	:	264 nm, 1 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden	:	0,0070337
Achsenabschnitt der Eichgeraden	:	0,01078
Korrelationskoeffizient	:	0.9995

Salicylsäure

Versuchsbedingungen entsprechend dem Prüfblatt für Calibrator Tablets der US Pharmacopeial Convention, Inc.

Lösemedium : Phosphatpuffer pH 7,4 , 900 ml

Methode : Paddle, 50 Upm

Meßwellenlänge : 296 nm, 1 mm-Küvette

Steigung der Eichgeraden : 0,00284

Achsenabschnitt der Eichgeraden : 0,00132

Korrelationskoeffizient : 0,9999

Acetazolamid

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, 2a)

Lösemedium : Acetatpuffer pH 4,5 , 900 ml

Methode : Paddle, 100 Upm

Meßwellenlänge : 265 nm, 1 mm-Küvette

Steigung der Eichgeraden : 0,00527

Achsenabschnitt der Eichgeraden : - 0,00008

Korrelationkoeffizient : 0,9997

Rezeptur des Acetatpuffers pH 4,5 (USP XXI)

Natriumacetat-trihydrat 14,95 g

Eisessig 8,3 ml

Wasser ad 5000 ml

Einstellung mit Essigsäure auf pH 4,50 $\pm$ 0,05

Acetylsalicylsäure

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX)

Lösemedium : Acetatpuffer pH 4,5 , 900 ml

Methode : Drehkörbchen, 50 Upm

Meßwellenlänge : 265 nm, 1 mm-Küvette

Steigung der Eichgeraden : 0,00066

Achsenabschnitt der Eichgeraden : - 0,00034

Korrelationskoeffizient : 0,9999

Indometacin

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX, 3)

Lösemedium : Phosphatpuffer pH 7,2 , 1 Vol.T.
Wasser 4 Vol.T., 750 ml
Methode : Drehkörbchen, 100 Upm
Meßwellenlänge : 318 nm, 10 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,02639
Achsenabschnitt der Eichgeraden : - 0,00004
Korrelationskoeffizient : 0,9999

Rezeptur des Phosphatpuffers pH 7,2 (USP XXI)

Kaliumdihydrogenphosphat 34,03 g
Natronlauge 1N 173,5 ml
Wasser ad 5000 ml

Einstellung mit Natronlauge auf pH 7,20 $\pm 0,05$

Nitrofurantoin

Verwendete Versuchsbedingungen (USP XX)

Lösemedium : Phosphatpuffer pH 7,2 , 900 ml
Methode : Drehkörbchen, 100 Upm
Meßwellenlänge : 375 nm, 1 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,00798
Achsenabschnitt der Eichgeraden : 0,00038
Korrelationskoeffizient : 0,9999

Tetracyclin-HCl

Verwendete Versuchsbedingungen (BP 1980, in Abwandlung)

Lösemedium : 0,1 M Salzsäure, 1000 ml
Methode : Drehkörbchen, 100 Upm
Meßwellenlänge : 353 nm, 1 mm-Küvette
Steigung der Eichgeraden : 0,00307
Achsenabschnitt der Eichgeraden : 0,0002
Korrelationskoeffizient : 0,9999

3. Versuchsdurchführung

Alle Prüfmedien wurden vor Versuchsbeginn im Ultraschallbad entgast. Bei Prüfmedien, die Salzsäure enthielten, wurde das zur Verdünnung verwendete Wasser vorher entgast.

Die Versuchsdauer betrug in der Regel 60 Minuten, in einigen Fällen auch 120 Minuten. Messungen erfolgten in Fünf-Minuten-Abständen bis 30 Minuten, danach in Zehn-Minuten-Abständen bis 120 Minuten.

Die dargestellten Lösekurven stellen, wenn nicht anders angegeben, Mittelwertkurven aus jeweils sechs Einzelbestimmungen dar. Schwankungsbreiten wurden in Form der Minimal- bzw. Maximalwerte bei den Eingangswerten angegeben. Konnten hier bei den Werten der Lagerung keine Veränderungen festgestellt werden, so unterblieb in der Regel aus Gründen der Übersichtlichkeit eine Darstellung der Schwankungsbreiten bei den weiteren Kurven.

Nach Beendigung eines Versuches wurde eine vollständige Auflösung des Arzneistoffes durch forcierte Bedingungen herbeigeführt. Die Messungen wurden beendet, wenn kein Anstieg der Extinktion mehr festzustellen war.

Eine Ausnahme stellten nur die Griseofulvin-Tabletten dar, da unter den gewählten Versuchsbedingungen keine völlige Auflösung zu erreichen war. Es wurde daher mit den Zubereitungen eine spektralfotometrische Bestimmung des Gehaltes, entsprechend den Angaben der Ph. Eur., Bd. III, durchgeführt.

Über den Prüfzeitraum konnten, außer im Fall der Dexamethason-Handelspräparate, keine nennenswerten Veränderungen in der Endabsorption gefunden werden.

IV. Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen

1. Bestimmung von Zerfallszeit und Säureresistenz

1.1 Geräte und Materialien

Zerfallstester Erweka ZT 24 Timer; Fa. Erweka, Heusenstamm
ausgerüstet mit Leuchtstoffröhren und Spiegeln zur besseren
Auswertbarkeit ((Zusatzinstrumentierung nach THOMA und
HECKENMÜLLER (91))).

Wasserbad Nr. 3047; Fa. Köttermann, Hänsingen

Künstlicher Magensaft : 0,1 N Salzsäure

Künstlicher Darmsaft : Phosphatpuffer pH 6,8

Rezeptur des Phosphatpuffer pH 6,8 , Ph. Eur., Bd III

di-Natriumhydrogenphosphat-12-hydrat	276,88	g
Citronensäure-1-hydrat	23,85	g
Wasser	ad	5000 ml

Alle Chemikalien Fa. Merck, Darmstadt

1.2 Durchführung der Bestimmungen

Nichtüberzogene Tabletten

Entsprechend der Angaben der Ph. Eur., Bd. III wurden 850 ml Wasser in einem 1000 ml Becherglas auf 36°C - 38°C temperiert. Nach Beschicken der Prüfkörbe und Auflegen der Plastikscheiben (disks) wurde das Gerät in Betrieb genommen. Laut Arzneibuch müssen die Prüfeinheiten bei nicht überzogenen Tabletten nach 15 Minuten zerfallen sein, d.h. es dürfen keine Rückstände auf der Siebplatte des Prüfkorbes verbleiben.

Magensaftresistente Zubereitungen

Hierzu wurden die Zubereitungen zunächst zwei Stunden ohne Plastikscheiben in 850 ml 0,1 N Salzsäure im Zerfallstester bewegt.

Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Formlinge aus dem Medium genommen und beurteilt. Die Formlinge waren säureresistent, wenn nach der Behandlung keine Zeichen des Zerfalls oder Risse entstanden waren, die zu einer Freigabe von Wirkstoff führten.

Danach wurde ein Zerfallstest analog dem für nicht überzogene Tabletten durchgeführt. Als Lösemedium diente Phosphatpuffer pH 6,8.

Über die Anforderungen des Arzneibuches hinaus, welches lediglich den Zerfall der Zubereitungen innerhalb von 60 Minuten fordert, wurde die Zerfallszeit als Mittelwert aller sechs gefundenen Einzelwerte ermittelt.

2. Bestimmung der Bruchfestigkeit

2.1 Geräte

Bruchfestigkeitstester PTB 301; Fa. Pharmatest, Hainau
Personal Computer CBM 610 mit Peripherie;
Fa. Commodore, Neu Isenburg

2.2 Durchführung der Bestimmungen

Bestimmt wurde die radiale Bruchfestigkeit; bei den angegebenen Werten handelt es sich um den Mittelwert und die Standardabweichung aus zehn Einzelmessungen. Vor Versuchsbeginn wurde die Eichung des Bruchfestigkeitstesters mit zwei Gewichten von 12 N und 21 N überprüft.

Das Gerät wurde zur Steuerung, Dokumentation und Auswertung der Ergebnisse über die eingebaute RS 232-Schnittstelle an einen Personal Computer CBM 610 angeschlossen. Das dazu erstellte Programm ermöglichte neben der Steuerung des Bruchfestigkeitstesters auch die Berechnung von absoluter und relativer Standardabweichung. Das Programmlisting wurde in Abb. 86 wiedergegeben.

```

1 rem*****
2 rem***** bruchfestigkeitsbestimmung mit ptb 301 *****
3 rem***** cbm 610 / sfd 1001 / cbm 4022 *****
4 rem***** *****
5 rem*****
10 print"2"
20 open4,4:z:=0:mj=300:mx=0:print#4:print#4
30 dimd$(50):dime$(99)
40 open7,2,3:chr$(58)+chr$(16)+chr$(2)+chr$(3)
50 print" Auswertung von Bruchfestigkeitsprüfungen mit dem Pharmatest PTB 301"
60 print
70 print#4," auswertung von bruchfestigkeitsprüfungen mit dem pharmatest ptb 3
01"
100 print"*****
"
110 print"*
"
120 print"* Wenn kein Datenausdruck am PTB 301 erwünscht, bitte _ n_ drücken
*"
130 print"* Wenn Datenausdruck am PTB 301 erwünscht, bitte _ p_ drücken
*"
140 print"* Statistik am PTB 301 einschalten, bitte _ m_ drücken
*"
150 print"* Im Programm weiterfahren bitte _ w_ drücken
*"
160 print"*
"
170 print"*****
"
180 geta$:ifa$="":then100
200 ifa$="n"thenprint#7,a$:print"plot off":goto180: rem ***** printer ptb 301 off
*****
210 ifa$="p"thenprint#7,a$:print"plot on ":goto180: rem ***** printer ptb 301 on
*****
220 ifa$="m"thenprint#7,a$:print"stat.on ": rem ***** stat. dauer on *****
225 ifa$="m"thens$="m":goto180
230 ifa$="w"goto250
240 goto180
250 print
260 print" Eingeschaltete Statistikfunktion kann nur durch Kaltstart am "
270 print" PTB 301 wieder beendet werden. Dannach - STOP_ Taste am PTB
280 print" drücken !!!! "
290 print
300 input"Wieviele Messungen sollen durchgeführt werden 10*****":a
310 print:print#4:print#4
315 print"Mittelwert aus "a" Messungen"
316 print#4,"mittelwert aus "a" messungen"
317 print:print#4:print#4
320 input"Präparatenamen :":p$
330 input"Ch.-Bez. :":c$
340 input"Lagerbedingungen :":l$
350 input"Bemerkungen : keine*****":b$
360 print#4,"praeparatename :":p$
370 print#4,"ch.-bez. :":c$
380 print#4,"lagerbedingungen :":l$
390 print#4,"bemerkungen :":b$
400 print:print:print:print#4:print#4:print#4
410 input"Zum Start _ s_ eingeben 1 *****":a$
420 ifa$="s"thenprint:print" VERSUCH LÄUFT ":print
430 print#7,a$
450 get#7,d$
460 ifd$="":goto450
470 ifd$="":goto450
480 ifd$=chr$(32)goto1000
490 goto450
1000 rem ***** empfangen eines messstrings *****
1010 n=0
1020 n=n+1
1030 get#7,d$(n)
1040 ifd$(n)="":goto1030
1050 ifd$(n)="~":goto1030
1060 ifd$(n)=chr$(13)goto2000
1070 goto1020

```

Abb. 86 Erstellung eines Programmes zur Steuerung des Bruchfestigkeitstesters PTB 301 mit Hilfe des Personal Computers CBM 610

```

2000 rem ***** zusammensetzen eines mess-strings *****
2010 z=z+1
2050 e$=""
2060 for i=1 to n
2070 e$=e$+d$(i)
2080 next i
2090 if z<10 then print "Messwert "z";"e$;
2100 if z> 9 then print "Messwert " z";"e$;
2110 if z<10 then print#4,"messwert "z";"e$;
2120 if z> 9 then print#4,"messwert " z";"e$;
2130 if mid$(e$,n-20,9)="no sample" then z=z-1:print"␣":gosub8000:goto2200
2140 if mid$(e$,n-20,4)="zer o" then z=z-1:print"␣":gosub8000:goto2200
2150 if mid$(e$,n-20,4)=">max" then gosub5000
2160 m(z)=val(mid$(e$,n-12,3))
2170 if m(z)>mx then a%=z:mx=m(z)
2180 if m(z)<mi then b%=z:mi=m(z)
2190 if z=a then goto3000
2200 for x=1 to 3000:next x:goto430
3000 mq=0
3010 for i=1 to a
3020 mq=mq+m(i)
3030 next i
3040 mq=mq/a
3050 s=0
3060 for i=1 to a
3070 s=s+(m(i)-mq)/2
3080 next i
3090 s=(s/(a-1))^2
3100 sr=.01*int(s*100+.5)
3105 sr=(s*100)/mq:sr=.01*int(sr*100+.5)
3110 mq=.01*int(mq*100+.5)
3200 if s$="m" then print#7,s$:z=0:gosub6000
3205 print"␣"
3210 print"Messwerte" "a"
3215 print"Maximalwert" "m(a%)" "N"
3220 print"Minimalwert" "m(b%)" "N"
3230 print"Mittelwert" "mq" "N"
3240 print"Standardab." "s" "N"
3250 print"Rel. Standardab."sr
3260 print#4:print#4:print#4
3270 print#4,"messwerte" "a"
3280 print#4,"maximalwert" "m(a%)" "n"
3290 print#4,"minimalwert" "m(b%)" "n"
3300 print#4,"mittelwert" "mq" "n"
3310 print#4,"standardab." "s" "n"
3320 print#4,"rel. standardab."sr
3330 print#4"␣" ***** Ende *****
4910 print#4:print#4
4920 print#4,"***** ende *****"
4930 print#4:print#4:print#4
4999 close4:end
5000 print"Der Preßling ist härter als 300 N "
5010 print#4,"der pressling"z"war härter als 300 n"
5020 print:print:
5030 print"Ne®wert auslassen" = a- drücken "
5040 print"Ne®wertwiederholung" = w- drücken "
5050 print"Programm beenden" = e- drücken "
5060 get$:if s$="" goto5060
5070 if s$="e" then print#g:print"␣":goto4900
5080 if s$="a" then print#g:print"␣":goto2200
5090 if s$="w" then z=z-1:print#g:print"␣":goto2200
6000 rem ***** statistikexpbernahme ptb wenn stat.on *****
6010 rem ***** stringexpbernahme *****
6020 n=0
6030 n=n+1
6040 get#7,d$(n)
6050 if d$(n)=" " goto6040
6060 if d$(n)="?" goto6040
6070 if d$(n)=chr$(13) goto7000
6080 goto6030
7000 rem *****
7010 rem ***** messstring *****
7030 z=z+1
7040 e$=""
7050 for i=1 to n
7060 e$=e$+d$(i)
7070 next i
7080 printe$;
7090 print#4,e$;
7100 if z=6 then return
7110 goto6000
8000 for i=1 to 1500:next i
8010 return
9999 print"end":end

```

Abb. 86 Fortsetzung

V. Einlagerungen von Fertigarzneimitteln und Rezepturen

1. Geräte und Materialien

Analysenwaage Modell 2432; Fa. Sartorius, Göttingen
Trockenschrank Tv 50 u; Fa. Memmert, Schwabach
Trockenschrank UL 30 und UL 40; Fa. Memmert, Schwabach
Glasexsikkatoren
Luft-Haarhygrometer; Fa. Kremer und Kreiler, München
Schweißzange Polystar 50 G; Fa. Rische und Herfurth, Hamburg
Aluminiumverbundfolie (Alfopac®); 150 µm; Fa. Brangs und Heinrich, Eschborn
Natriumhydroxid-Rotuli; Fa. Merck, Darmstadt

2. Lagerungsbedingungen

Es erfolgten Einlagerungen in der Originalverpackung bei 20°C in einem klimatisierten Raum, sowie bei 30°C und 40°C in Trockenschränken ohne Berücksichtigung der Luftfeuchte.

Weiterhin erfolgten Einlagerungen unter den in Tab. 24 dargestellten Bedingungen. Die Luftfeuchte wurde in Exsikkatoren mit Natriumhydroxidlösung eingestellt. Eine

20°C, 35% rel. F.	20°C, 85% rel. F.
	20°C, 90% rel. F.
	20°C, 100% rel. F.
30°C, 35% rel. F.	30°C, 80% rel. F.
	30°C, 85% rel. F.
40°C, 35% rel. F.	40°C, 85% rel. F.

Tab. 24 Bedingungen für Einlagerungen unter definierten Feuchten

Wasserdampfsättigung wurde durch Aufbewahren der Proben über demineralisiertem Wasser erreicht. In regelmäßigen Abständen wurde die Luftfeuchte in den Exsikkatoren mit Hilfe von Haarhygrometern überprüft.

3. Lagerung in Folienbeuteln

Für die Einlagerungen in Aluminiumverbundfolie wurden Beutel der Größe 10 x 10 cm hergestellt und verschweißt. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Tabletten nicht mit den Schweißnähten in Berührung kamen.

Um die Wasserdampfundurchlässigkeit der Folie sicherzustellen, wurden Beutel der gleichen Abmessungen, mit etwa 5 g regeneriertem Blaugel gefüllt, bei 20°C, 100% relativer Feuchte, 30°C, 85% relativer Feuchte und 40°C, 85% relativer Feuchte über 12 Wochen eingelagert. Dabei war in keinem Fall eine nennenswerte Gewichtszunahme des Blaugels nachweisbar.

VI. Untersuchungen handelsüblicher Tabletten- und Dragéepräparate auf verwendete Hilfsstoffe

1. Geräte und Materialien

Geräte

Durchlichtmikroskop 672281; Fa. Leitz, Wetzlar

Doppeltrogkammer für DC-Platten 200 x 100 mm;

Fa. Merck, Darmstadt

Auftragekapillaren 2µl und 5µl (Drummond),

Sprühgerät für chromatographische Reaktionen (Spray Gun),

Tauchkammer (200 mm x 100 mm); Fa. DESAGA, Heidelberg

UV-Lampe Deluxe (254 nm und 366 nm); Fa. CAMAG, CH-Muttenz

Infrarot-Spectrofotometer Acculab 6; Fa. Beckman, München

Achatmörser und Pistill, sowie hydraulische Ringpresse zur Herstellung von Kaliumbromid-Preßlingen; Fa. RIIC,

GB-London

DC-Platten

Fertigplatten Kieselgel 60, ohne Fluoreszenzindikator;
HPTLC-Fertigplatten RP 18 (reversed phase);
Fa. Merck, Darmstadt

Chemikalien

Jodlösung, 0,1 N;
Propanol-(2), Butanol-(1), Aceton, Acetonitril, Chloroform,
Ethanol, Tetrahydrofuran, Toluol, Methanol; z. Analyse;
Schwefelsäure (konz.), reinst;
Essigsäure (konz.) z. Analyse;
Borsäure;
Bleitetraacetat, z. Synthese;
2',7'-Dichlorfluoreszein
Naphthalin-1,3-diol, z. Analyse;
Aluminiumnitrat, z. Analyse;
Kaliumbromid zur Aufnahme von IR-Spektren;
alle Fa. Merck, Darmstadt

Filmbildner

Celluloseacetatphthalat ⁺⁾ ;
Fa. Eastman Kodak & Co, GB-Rochester
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat ⁺⁾ ;
Fa. Shinetsu Chem. Comp., Tokyo, Japan
Poly(meth)acrylsäuremethylester (Eudragit[®] L, S und E) ⁺⁾ ;
Fa. Röhm Pharma GmbH, Darmstadt
Schellack 56 Sonne ⁺⁾ ;
Fa. Kalkhoff, Mainz

⁺⁾ Den Herstellern der Filmbildner danken wir für die Überlassung von Versuchsmustern

2. Untersuchung auf Stärken

Zur Untersuchung wurde eine Tablette im Mörser verrieben und etwas Substanz auf einen Objektträger gebracht. Nach Zusatz von Jodlösung wurde die Substanz unter dem Mikroskop auch unter Zuhilfenahme von polarisiertem Licht untersucht (92). Die vier üblichen Stärkearten, Weizen-, Kartoffel-, Mais- und Reisstärke konnten so unterschieden werden.

3. Untersuchung auf Fettsäuren in Schmiermitteln

Die Identifizierung der Metallseifen wurde über ihre Fettsäurekomponenten durchgeführt. Nach einigen Vorversuchen wurde auf eine Hydrolyse der Verbindungen verzichtet, da kein Unterschied bei der Bestimmung vor und nach einer Hydrolyse gefunden wurde.

Die Fettsäuren in Magnesiumstearat konnten deutlich von denen in Calciumarachinat bzw. -behenat unterschieden werden. Eine Differenzierung zwischen Calciumarachinat und -behenat war hingegen über die Fettsäurekomponenten nicht möglich.

Die Rezepturen enthielten Fettsäuren entsprechend 250 µg bis 5 mg Metallseife pro Tablette. Die Ergebnisse für die untersuchten Handelspräparate wurden in Tab. 25 zusammengefaßt.

3.1 Chromatographische Bedingungen (93, 94)

Plattenmaterial: HPTLC - Fertigplatten RP 18

Methode : Aufsteigende, eindimensionale Entwicklung

Fließmittel	: Aceton	50 ml
	Acetonitril	40 ml
	Chloroform	20 ml
	Wasser	10 ml

Laufstrecke : 8 cm in 25 Minuten

Auswertung : Die entwickelte Platte wird etwa 2 Minuten auf 120°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird in folgender Lösung getaucht:

2',7'-Dichlorfluorescein	0,05	g
Aluminiumnitrat	1,0	g
Methanol	ad 100	ml

Nach dem Tauchen wird erneut etwa 2 Minuten auf 120°C erwärmt und im langwelligen UV-Licht (365 nm) ausgewertet. Die Fettsäuren sind als gelb fluoreszierende Flecken zu erkennen. Die Flecke verschwinden nach einiger Zeit, sind aber durch erneutes Erwärmen wieder sichtbar zu machen.

3.2 Versuchsdurchführung

Zur Extraktion wurde jeweils eine Tablette im Mörser verrieben und zunächst mit 5 ml heißem Ethanol, dann mit 5 ml heißem Tetrahydrofuran extrahiert und filtriert.

Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und dann mit 1 ml einer Mischung Tetrahydrofuran: Ethanol (1:1) wieder aufgenommen.

Als Vergleich dienten 5 bis 15 µl 0,1%iger Lösungen der Metallseifen in Tetrahydrofuran : Ethanol (1:1). Die Vergleichslösungen wurden vor Gebrauch etwas erwärmt.

Folgende Fettsäuren waren nachweisbar:

	C - Zahl	hRf-Wert
Palmitinsäure	16	77
Stearinsäure	18	67
Arachinsäure	20	59
Behensäure	22	50

Die Methode erlaubte eine Trennung homologer Fettsäuren. Dabei wurden kurzkettige Fettsäuren auf Grund der höheren Polarität weiter transportiert als längerkettige. Die Arzneistoffe störten mit Ausnahme von Isonikotinsäurehydrazid die Bestimmung nicht. Bei diesem Arzneistoff war aufgrund des hohen Arzneistoffanteils keine Bestimmung durchführbar.

4. Untersuchung auf Zucker

4.1 Chromatographische Bedingungen (95, 96)

Plattenmaterial: DC-Fertigplatten Kieselgel 60, o.F.
Methode : Aufsteigende, eindimensionale Entwicklung
Fließmittel : Propanol-(2) 50 ml
 Butanol-(1) 30 ml
 Borsäurelösung (100 mg/20 ml) 20 ml
Laufstrecke : 8 cm, etwa 60 Minuten
Auswertung : Lösung I :
 Bleitetraacetat (gesättigt in Eisessig)
 2',7'-Dichlorfluoreszein (0,2% in Ethanol)

 Bleitetraacetatlösung 1 ml
 2',7'-Dichlorfluoreszeinlösung 1 ml
 Toluol ad 40 ml

Lösung II:

Naphthalindiollsg. (0,2% in Ethanol) 40 ml
Schwefelsäure (konz.) 2 ml

Besprühen mit Lösung I : Es wurde etwa 3 Minuten auf 100°C erwärmt. Beim Betrachten im langwelligen UV-Licht (365 nm) zeigten Zucker und Zuckeralkohole eine hellgelbe Fluoreszenz.

Tauchen in Lösung II : Es wird bis zur maximalen Fleckausbildung auf 100°C erhitzt. Ketosen verfärben sich dabei rotbraun, Aldosen dagegen blau.

4.2 Versuchsdurchführung

Zur Extraktion wurde jeweils eine Tablette im Mörser verrieben und mit 50 ml heißem Wasser angeschlämmt. Die Flüssigkeit wurde dann in einen 100 ml Kolben filtriert und mit Ethanol ad 100 ml ergänzt. Zur Untersuchung wurde die Lösung entweder direkt aufgetragen oder mit Ethanol : Wasser (1:1) 1 : 10 verdünnt. Als Vergleich dienten 0,02%ige Lösungen der Substanzen in Ethanol : Wasser (1:1). Es wurden jeweils 2 µl bis 5 µl aufgetragen.

Präparat	Stärke	Fettsäuren	Zucker
Prednisolon	A + B + C + D + E + F + G + H + I + K + L + M -	P/S 0,5-1mg P/S 0,5mg P/S 3-5mg P/S 0,5mg P/S 1mg P/S 1mg P/S 0,5mg P/S 0,5mg P/S 2mg P/S 0,5mg P/S 0,5mg P/S 0,5mg	Laktose Laktose Laktose/Saccharose Laktose Laktose Laktose Laktose Laktose Laktose Laktose Laktose Laktose
Prednison	A + B + C + D + E + F + G + H +	P/S 0,5-1mg P/S 0,5-1mg P/S 1-2mg P/S 3mg P/S 0,3mg P/S 0,5mg P/S 0,5-1mg P/S 0,5-1mg	Laktose Laktose Laktose Laktose - Laktose Laktose Laktose
Chinidin-sulfat	A + B + C	P/S P/S P/S	- - -
Hydrochloro-thiazid	A + B + C	P/S < 0,1mg P/S < 0,1mg P/S 0,2mg	Laktose Laktose Laktose/Saccharose
Isoniazid	A + B + C + D + E +	nicht bestimmbar	Laktose - - - -
Phenobar-barbital	A + B + C + D + E + F + G + H +	P/S 0,5mg P/S > 0,1mg P/S 1mg P/S 2mg P/S 0,5mg P/S 0,5mg P/S 0,5mg P/S 4mg	Laktose Laktose Laktose Laktose Laktose Laktose - Laktose
Tolbutamid	A + B - C + D + E + F -	P/S > 0,1mg P/S 6mg P/S 1mg P/S 1mg P/S 1mg P/S 1mg	- Laktose - - - Laktose

Tab. 25 Ergebnisse der Untersuchungen auf verwendete Hilfsstoffe in Handelspräparaten
P/S Mischung aus Palmitin- und Stearinsäure mit Angabe der Menge an Schmiermittel pro Tablette

Folgende Zucker und Zuckeraustauschstoffe konnten nachgewiesen werden:

	Detektierbar mit		hRF-Wert
	Lösung I	Lösung II	
Laktose	+	blau	32
Sorbitol	+	-	47
Saccharose	+	rotbraun	52
Mannitol	+	-	58
Glukose	+	rotbraun	65
Fructose	+	rotbraun	68
Glycerin	+	-	90

Da bei den Untersuchungen der Handelspräparate nur Laktose und Saccharose gefunden wurde, sind die Ergebnisse ebenfalls in Tab. 25 wiedergegeben worden.

5. Infrarot-Analytik

Die Isolation der Filmbildner erfolgte nach dem von THOMA und HECKENMÜLLER (51) beschriebenen Verfahren durch Auflösen des Filmbildners in Phosphatpuffer pH 6,8 und Ausfällen mit 1 N Salzsäure.

Die getrocknete Probe wurde mit der etwa 15-fachen Menge an Kaliumbromid verrieben. Aus dieser Verreibung wurde der Preßling hergestellt und infrarotspektroskopisch zwischen 4000 cm^{-1} und 625 cm^{-1} untersucht. Von den Vergleichssubstanzen wurden nach der selben Methode Spektren erstellt. Die Identifizierung wurde an sechs Fertig-
arzneimitteln vorgenommen.

Zur Untersuchung der Modifikation von Tolbutamid in Zubereitung D wurde eine Tablette im Mörser verrieben und unter gleichen Bedingungen wie beim Nachweis der Filmmaterialien beschrieben mit Kaliumbromid verpreßt.

VII. Statistische Auswertung von Meßergebnissen der
Lösungsgeschwindigkeitsuntersuchungen

1. Geräte:

Zur Verfügung standen mehrere Personal Computer Systeme (CBM 8032, CBM 610, C-64) mit der dazugehörigen Peripherie, wie Diskettenlaufwerke, Matrix- und Typenraddrucker. Alle Geräte stammten von der Fa. Commodore, Neu Isenburg.

Der CBM 610 konnte über eine RS 232-Schnittstelle mit dem Bruchfestigkeitstester PTB 301 verbunden werden.

2. Ergebnisprotokolle und Programmlistings

Im folgenden wurde an einem Beispiel ein Ergebnisprotokoll und ein Programmausdruck (listing) wiedergegeben. Die Aufnahme der weiteren sechs Programme unterblieb aus Platzgründen. Alle Programme wurden in Commodore BASIC geschrieben. Die BASIC-Versionen der einzelnen Rechner unterschieden sich nur geringfügig. Die Programme sind deshalb mit einigen Änderungen auf allen Rechnern verwendbar.

VARIANZANALYSE

PREPARAT : HYDROCHLOROTHIAZID
 CH.-BEZ. : PREPARAT B
 MESSZEIT : 60

MESSWERTE :

NR.MESSREIHE	NR.MESSPKT.	% FREISETZUNG	X _D
LAGERBEDINGUNGEN : EINGANGSWERT			
1	1	58.9	60.4
1	2	56.9	
1	3	68.9	
1	4	60.4	
1	5	56.7	
1	6	60.4	
LAGERBEDINGUNGEN : 20°C 6MONATE			
2	1	75.3	75.4
2	2	79.3	
2	3	74.0	
2	4	75.9	
2	5	76.7	
2	6	70.9	
LAGERBEDINGUNGEN : 20°C 12MONATE			
3	1	74.0	73.7
3	2	76.4	
3	3	66.8	
3	4	73.0	
3	5	69.3	
3	6	82.5	
LAGERBEDINGUNGEN : 20°C 24MONATE			
4	1	73.2	73.9
4	2	74.3	
4	3	69.0	
4	4	79.5	
4	5	70.3	
4	6	77.2	

DURCHSCHNITT DER 4 MESSREIHEN: 70.8

Q1 : 882.5

Q2 : 369.3

S112(DQ ZWISCHEN) : 294.2

S212(DQ INNERHALB) : 18.5

F=DQ ZWISCHEN/DQ INNERHALB= 15.9

TABELLENWERT F(3 , 20)= 3.098

DER UNTERSCHIED ZW. 1 UND 2 IST SIGNIFIKANT (95%)

DER UNTERSCHIED ZW. 1 UND 2 IST SIGNIFIKANT (99%)

DER UNTERSCHIED ZW. 1 UND 3 IST SIGNIFIKANT (95%)

DER UNTERSCHIED ZW. 1 UND 3 IST SIGNIFIKANT (99%)

DER UNTERSCHIED ZW. 1 UND 4 IST SIGNIFIKANT (95%)

DER UNTERSCHIED ZW. 1 UND 4 IST SIGNIFIKANT (99%)

DER UNTERSCHIED ZW. 2 UND 3 IST NICHT SIGNIFIKANT (95%)

DER UNTERSCHIED ZW. 2 UND 3 IST NICHT SIGNIFIKANT (99%)

DER UNTERSCHIED ZW. 2 UND 4 IST NICHT SIGNIFIKANT (95%)

DER UNTERSCHIED ZW. 2 UND 4 IST NICHT SIGNIFIKANT (99%)

DER UNTERSCHIED ZW. 3 UND 4 IST NICHT SIGNIFIKANT (95%)

DER UNTERSCHIED ZW. 3 UND 4 IST NICHT SIGNIFIKANT (99%)

ZUGELASSEN

Abb. 88 Ausdruck des Programms "Varianzanalyse"

```

900 FORA=1TOMR
910 XQ(A)=0
920 FORB=1TOB(A)
940 XQ(A)=XQ(A)+X(A,B)
960 NEXTB
980 NEXTA
990 FORA=1TOMR
1000 XQ(A)=XQ(A)/B(A)
1010 NEXTA
1100 PRINT"*****"
1110 PRINT" DIE WERTEREIHNEN WERDEN NUN GEDRUCKT !!"
1120 PRINT"*****"
1200 PRINT#5,CHR$(14)"      MESSWERTE:";PRINT#5,CHR$(15)
1250 PRINT#5,".-----"
1300 PRINT#5," NR.MESSREIHE      .      NR.MESSPKT.      .      % FREISETZUNG      .
1400 FORA=1TOMR
1450 PRINT"* ";
1500 PRINT#5,".-----+-----+-----+-----+
1600 PRINT#5,"      LAGERBEDINGUNGEN :"; L$(A)
1700 PRINT#5
1800 FORB=1TOB(A)
1850 PRINT"* ";
1900 Z(A)=INT(B(A)/2+.5)
2900 ZR=A:GOSUB12500:ZR=B:GOSUB12500:ZR=X(A,B):GOSUB12000
3000 IFB=Z(A)THENZR=XQ(A):GOSUB12000
3100 PRINT#5
3200 NEXTB
3300 NEXTA
3400 PRINT#5,".-----"
3450 DQ=0
3500 FORA=1TOMR
3600 DQ=DQ+XQ(A)
3700 NEXTA
3750 DQ=DQ/MR
3800 PRINT"D":PRINT
3850 DR=.1*INT(DQ*10+.5)
3900 PRINT" DURCHSCHNITT DER"MR"MESSREIHNEN:";DR
4000 PRINT:PRINT#5
4100 PRINT#5," DURCHSCHNITT DER"MR"MESSREIHNEN:";DK
4250 Q1=0
4300 FORA=1TOMR
4400 Q1=Q1+B(A)*(XQ(A)-DQ)^2
4500 NEXTA
4550 R1=.1*INT(Q1*10+.5)
4600 PRINT" Q1      :";R1:PRINT
4650 PRINT#5," Q1      :";R1
4700 FORA=1TOMR
4710 Q2(A)=0
4750 FORB=1TOB(A)
4800 Q2(A)=Q2(A)+(X(A,B)-XQ(A))^2
4850 NEXTB
4900 NEXTA
4920 Q2=0
4950 FORA=1TOMR
5000 Q2=Q2+Q2(A)
5050 NEXTA
5100 R2=.1*INT(Q2*10+.5)
5150 PRINT" Q2      :";R2:PRINT
5200 PRINT#5," Q2      :";R2
5500 S1=Q1/(MR-1)

```

```

5600 N=0
5700 FORA=1TOMR
5800 N=N+B(A)
5900 NEXTA
6000 S2=Q2/(N-MR)
6100 SR(1)=.1*INT(S1*10+.5)
6200 SR(2)=.1*INT(S2*10+.5)
6300 PRINT" S1*2(DQ ZWISCHEN) ":"SR(1):PRINT
6400 PRINT" S2*2(DQ INNERHALB) ":"SR(2):PRINT
6500 PRINT#5," S1*2(DQ ZWISCHEN) ":"SR(1)
6600 PRINT#5," S2*2(DQ INNERHALB) ":"SR(2)
6700 V0=S1/S2:VR(0)=.1*INT(V0*10+.5)
6750 PRINT" F=DQ ZWISCHEN/DQ INNERHALB=":VR(0):PRINT
6800 PRINT#5," F=DQ ZWISCHEN/DQ INNERHALB=":VR(0)
6810 REM ***** F-TEST MIT V0 *****
6850 IFV0<1THENGOSUB12750:GOTO8000
6900 IFV0<F((MR-1),(N-MR))THENGOSUB12870:GOTO8000
6910 PRINTF((MR-1),(N-MR))
6950 PRINT#5," TABELLENWERT F((MR-1),"(N-MR))=" F((MR-1),(N-MR))
7000 PRINT:PRINT#5:PRINT#5
7300 FORT1=1TOMR-1
7310 FORT2=2TOMR
7320 IFT2<T1THENNEXTT2
7330 T(T1,T2)=ABS(XQ(T1)-XQ(T2))*((B(T1)+B(T2)/2)/(2*S2))+.5
7340 IFT(T1,T2)<TT(N-MR,1)THEN GOSUB13050
7350 IFT(T1,T2)>TT(N-MR,1)THEN GOSUB13200
7360 IFT(T1,T2)<TT(N-MR,2)THEN GOSUB13350
7370 IFT(T1,T2)>TT(N-MR,2)THEN GOSUB13500
7380 PRINT:PRINT#5
7390 NEXTT2
7400 NEXTT1
8000 PRINT:PRINT"+++++":PRINT
8100 PRINT" ZUM NEUSTART 'S' DRUECKEN ":PRINT
8200 PRINT" ZUM BEENDEN 'E' DRUECKEN ":PRINT
8300 PRINT" FUER NEUE MESSZEIT 'N' DRUECKEN":PRINT
8400 PRINT"+++++":PRINT
8500 GETB$:IFB$="E"THEN8900
8600 IFB$="S"THENPRINT"QU VARIANZANALYSE":PRINT#5:PRINT#5:GOTO70
8700 IFB$="N"THENPRINT"QU":GOTO110
8800 GOTO8500
8900 PRINT:PRINT" ***** ENDE *****"
9000 PRINT#5:PRINT#5:PRINT#5," ***** ENDE *****"
9999 CLOSE5,4:END
11995 REM *****
11996 REM ***** TABELLE MIT RUNDEN *****
11997 REM *****
12000 T$="
12050 GR=.1*INT(ZR*10+.5)
12100 W$=RIGHT$(T$+STR$(INT(GR)), 8)+".III"
12150 W$=W$+RIGHT$(LEFT$(STR$(INT((GR-INT(GR))*10))+1$,9),8)
12200 PRINT#5,W$;
12250 RETURN
12495 REM *****
12496 REM ***** TABELLE OHNE RUNDEN *****
12497 REM *****
12500 T$="
12550 W$=RIGHT$(T$+STR$(ZR),8)+LEFT$(T$,10)
12600 PRINT#5,W$;
12650 RETURN

```

```

12699 REM *****
12700 REM ***** F - TEST *****
12701 REM *****
12750 PRINT" DIE STREUUNG IST ZU GROSS !!(<1)"
12780 PRINT#5," DER ERRECHNETE F-WERT IST KLEINER 1. DIE STREUUNG DER WERT
12800 PRINT#5," IST DAMIT FUER EINE AUSWERTUNG ZU GROSS !!!"
12850 RETURN
12870 PRINT" DER ERRECHNETE F-WERT IST KLEINER ALS F(P,F1,F2)=F(MR-1,N-1
12880 PRINT" DIE STREUUNG IST IST ZU GROSS !!!"
12890 PRINT#5," DER ERRECHNETE F-WERT IST KLEINER ALS F(P,F1,F2). DIE STRE
12900 PRINT#5," DER WERTE IST FUER EINE AUSWERTUNG ZU GROSS !!!"
12950 RETURN
12999 REM *****
13000 REM ***** SIGNIFIKANZ DER GRUPPEN *****
13001 REM *****
13050 PRINT"UNTERS."T1","T2"NICHT SIGNIF.(95%)"
13100 PRINT#5," DER UNTERSCHIED ZW."T1"UND"12"IST NICHT SIGNIFIKANT (95%)
13150 RETURN
13200 PRINT"UNTERS."T1","T2"SIGNIF.(95%)"
13250 PRINT#5," DER UNTERSCHIED ZW."T1"UND"12"IST SIGNIFIKANT (95%)
13300 RETURN
13350 PRINT"UNTERS."T1","T2"NICHT SIGNIF.(99%)"
13400 PRINT#5," DER UNTERSCHIED ZW."T1"UND"12"IST NICHT SIGNIFIKANT (99%)
13450 RETURN
13500 PRINT"UNTERS."T1","T2"SIGNIF.(99%)"
13550 PRINT#5," DER UNTERSCHIED ZW."T1"UND"12"IST SIGNIFIKANT (99%)
13600 RETURN
13650 REM *****
13700 REM
13800 REM
13900 REM      ++++++++ DATEN      ++++++++
14000 REM *****
14001 REM ***** T-WERTE ( 95% / 99% )*****
14002 REM *****
14010 DATA12.706,63.657,4.303,9.925,3.182,5.841,2.776,4.604,2.571,4.032
14020 DATA2.447,3.707,2.365,3.499,2.306,3.355,2.262,3.250,2.228,3.169
14030 DATA2.201,3.106,2.179,3.055,2.160,3.012,2.145,2.977,2.131,2.947
14040 DATA2.12,2.921,2.11,2.898,2.101,2.878,2.093,2.861,2.086,2.845
14050 DATA2.08,2.831,2.074,2.819,2.069,2.807,2.064,2.797,2.060,2.787
14099 REM *****
14099 REM *** F-WERTE(ZU EINEM F2 ALLE F1) ***
14099 REM *****
15000 DATA161.45,199.5,215.72,224.57,230.17,233.97,"** D"
15010 DATA18.512,18.999,19.163,19.248,19.298,19.329,"I"
15020 DATA10.129,9.552,9.276,9.118,9.014,8.941,"E"
15030 DATA7.710,6.945,6.591,6.388,6.257,6.164," "
15040 DATA6.607,5.786,5.410,5.192,5.050,4.950,"W"
15050 DATA5.987,5.143,4.756,4.534,4.388,4.284,"E"
15060 DATA5.591,4.737,4.347,4.121,3.972,3.866,"R"
15070 DATA5.317,4.459,4.067,3.838,3.688,3.58,"T"
15080 DATA5.117,4.256,3.863,3.633,3.482,3.374,"E"
15090 DATA4.965,4.103,3.708,3.478,3.326,3.217," "
15100 DATA4.844,3.982,3.587,3.357,3.204,3.094,"W"
15110 DATA4.747,3.885,3.49,3.259,3.106,2.999,"E"
15120 DATA4.667,3.805,3.41,3.179,3.025,2.915,"R"
15130 DATA4.6,3.739,3.344,3.112,2.958,2.848,"D"
15140 DATA4.543,3.683,3.287,3.056,2.901,2.79,"E"

```

```

15150 DATA4.494,3.634,3.239,3.007,2.853,2.741,"N"
15160 DATA4.451,3.592,3.197,2.965,2.817,2.699," "
15170 DATA4.414,3.555,3.167,2.928,2.773,2.661,"N"
15180 DATA4.381,3.522,3.127,2.895,2.747,2.629,"U"
15190 DATA4.351,3.493,3.098,2.866,2.711,2.599,"N "
15200 DATA4.325,3.467,3.072,2.847,2.685,2.573,"E"
15210 DATA4.301,3.443,3.049,2.817,2.661,2.549,"J"
15220 DATA4.279,3.422,3.028,2.795,2.647,2.528,"N"
15230 DATA4.260,3.403,3.009,2.777,2.621,2.508,"G"
15240 DATA4.242,3.385,2.991,2.759,2.603,2.490,"E"
15250 DATA4.225,3.369,2.975,2.743,2.587,2.474,"L"
15260 DATA4.213,3.354,2.961,2.728,2.572,2.459,"E"
15270 DATA4.196,3.347,2.947,2.714,2.558,2.445,"S"
15280 DATA4.183,3.328,2.934,2.702,2.545,2.432,"E"
15290 DATA4.171,3.316,2.922,2.697,2.534,2.421,"N ***I"
16000 REM*****
16010 REM**** KORREKTUR DER WERTE ****
16020 REM*****
16030 PRINT"00"
16040 INPUT"KORREKTUR DER WERTE : N0000";B$
16050 IFB$="N"THENRETURN
16060 IFB$="J"THENPRINT"J";GOTO16100
16070 PRINT"J";GOTO16040
16100 PRINT"DES WURDEN"MP"MESSREIHEIN EINGEGEBEN"
16110 PRINT"IN WELCHER DER WERTEREIHEIN SOLL GERECH- DERT WERDEN ";
16115 INPUTCC
16120 IFCC=1THENPRINT"11";GOTO16110
16130 IFCC=MRTHENPRINT"11";GOTO16110
16140 PRINT"0KORREKTUR DER WERTEREIHE"CC
16150 PRINT"0LAGERUNG :L$(CC)*PRINT"0"
16160 FORI=1TOB(CC)
16170 PRINT"WERT"1" "X(CC,I)
16180 NEXT
16200 PRINT"*****"
16210 PRINT" ZUR KORREKTUR 'L' FUER LAGERBEDINGUNG"
16220 PRINT" ODER WERTENUMMER EINGEBEN"
16230 PRINT" ZUM BEENDEN 'E' EINGEBEN"
16240 PRINT"*****"
16250 INPUTB$
16260 IFB$="E"THENGOTO16000
16270 IFVAL(B$)<0ANDVAL(B$)>(B*CC)+1,THENGOTO16300
16280 IFB$="L"THEN GOTO16350
16290 GOTO16250
16300 PRINT"NEUER WERT"VAL(B$):";
16310 INPUTX(CC,VAL(B$))
16320 GOTO16250
16330 PRINT"NEUE LAGERUNG :";
16360 INPUTL$(CC)
16370 GOTO16250

```

Abb. 88 Fortsetzung

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren Untersuchungen zur Freisetzungstabilität in vitro von Tablettenzubereitungen. Dazu wurden 50 Tablettenpräparate und 11 überzogene Tablettenpräparate des Handels mit neun Arzneistoffen über 24 bzw. 60 Monate Lagerzeit unter verschiedenen Lagerungsbedingungen, Belastungstemperaturen und Luftfeuchten überprüft. Einflüsse von Bestandteilen der Tablettenrezepturen auf die Freisetzungstabilität wurden am Beispiel von weiteren 12 Dexamethason- und 20 Phenylbutazonrezepturen bekannter Zusammensetzung studiert.

Da die Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit mit Hilfe des Dissolution Tests der USP durchgeführt wurden, war ein weiterer Teil der Untersuchungen analytischen Problemen der Durchführung, Reproduzierbarkeit und statistischen Auswertung von Meßergebnissen gewidmet.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Bereits nach Bezug vom Hersteller wiesen insbesondere Prednison- und Prednisolon-Zubereitungen erhebliche Unterschiede und Qualitätsmängel der Verfügbarkeit in vitro auf. So entsprachen zu diesem Zeitpunkt nur etwa 50% dieser Präparate den Anforderungen des amerikanischen Arzneibuchs.

Zubereitungen mit anderen Arzneistoffen zeigten in der Regel deutlich bessere Freisetzungseigenschaften.

2. Nach Lagerung handelsüblicher Tablettenpräparate bei 20°C über 24 Monate in der Originalverpackung traten in etwa 20% der Fälle Veränderungen der Freisetzung in der Größenordnung von 10% der ermittelten relativen Dissolutioneffizienz auf.

Neben Verschlechterungen der Lösungsgeschwindigkeit waren auch bisher unbekannte Verbesserungen nachzuweisen. Die beobachtete Instabilität stand in keinem Zusammenhang mit Eigenschaften einzelner Arzneistoffe.

Lediglich Dexamethason-Tablettenpräparate mit einer besonders langen Lagerungszeit von 57 Monaten wiesen gehäuft Verschlechterungen der Verfügbarkeit auf.

Bei Prednison- und Prednisolon-Tablettenzubereitungen nach 6 Monaten nachweisbare Verschlechterungen der relativen Dissolutioneffizienz hatten in der Regel keinen Einfluß auf die Lagerungsstabilität nach 24 Monaten.

3. Erhöhte Lagerungstemperatur bewirkte in Einzelfällen eine Beschleunigung der Freisetzungsinstabilität von Handelspräparaten.
Eine relative Luftfeuchte von 85% begünstigte deutlich die Freisetzungsinstabilität. So wiesen von 19 untersuchten Einlagerungen über 50% eine bleibende Verschlechterung der relativen Dissolutioneffizienz auf. Zwei der Zubereitungen zeigten eine Verbesserung.
Eine Lagerung bei 35% relativer Feuchte übte hingegen keinen nennenswerten Effekt auf das Freisetzungsverhalten nach Lagerung aus.
4. Der Nachweis einzelner Hilfsstoffe wie Zucker, Stärke oder Fettsäurekomponenten von Schmiermitteln erlaubte bei den untersuchten Handelspräparaten keine Rückschlüsse auf Ursachen gefundener Veränderung im Freisetzungsverhalten. Bei überzogenen Zubereitungen sind Beziehungen zwischen chemischer Zersetzung des Überzugsmaterials und Veränderungen des Freisetzungsverhaltens anzunehmen.
5. Eine Untersuchung von 12 Dexamethason- und 20 Phenylbutazon Tablettenrezepturen nach Lagerung bei 20°C über 36 bzw. 60 Monate ergab deutlich bessere und einheitlichere Werte der Freisetzung als bei überprüften Handelspräparaten. Veränderungen der Lösungsgeschwindigkeit nach Lagerung in Abhängigkeit von eingesetzten Hilfsstoffen waren in der Regel nicht nachweisbar.

Nur bei Dexamethason trat bei Verwendung von Methylcellulose als Bindemittel eine Verschlechterung der Freisetzung nach der Lagerung ein.

Verschlechterungen der Freisetzung waren hingegen nach Lagerung bei 20°C und 100% relativer Feuchte bereits nach acht Wochen bei allen untersuchten Phenylbutazon-rezepturen nachzuweisen.

Durch Wasseraufnahme kam es zu einem stark verzögerten Zerfall der Tabletten. Unter solch extremen Bedingungen erhaltene Veränderungen sind, wie die Befunde zeigten, nicht auf eine Lagerung unter praxisnahen Verhältnissen übertragbar.

6. Die Befunde ergaben Hinweise auf den Einfluß des verwendeten Packmaterials auf das Lösungsverhalten der Zubereitungen insbesondere nach Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte.

Stabilisierende Einflüsse des Packmaterials waren nach Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte nur bei Verwendung von feuchteundurchlässiger Aluminiumverbundfolie nachzuweisen.

7. Unter dem Einfluß definierter niedriger und hoher Luftfeuchten und erhöhter Lagerungstemperaturen war in der Regel eine Abnahme der Bruchfestigkeit zu beobachten. Hier war zudem eine stabilisierende Wirkung des Packmaterials nachweisbar.

Die Befunde einer veränderten Bruchfestigkeit nach Lagerung waren ebensowenig wie solche der Zerfallszeit mit Freisetzungsinstabilitäten der Zubereitungen zu korrelieren.

Solche Untersuchungen lassen daher keine Rückschlüsse auf Veränderungen der Lösungsgeschwindigkeit zu.

8. Die von der USP zur Eichung von Dissolutionapparaturen vorgeschriebenen Kalibrierungstabletten wiesen, über 12 bzw. 24 Monate bei 20°C in der Originalverpackung gelagert, eine ausreichende Stabilität der Verfügbarkeit

auf. Die zerfallenden Prednison-Tabletten waren aufgrund größerer Schwankungen der Einzelwerte jedoch weniger gut geeignet als die nicht zerfallenden Salicylsäure-Tabletten.

9. Die bei den Untersuchungen verwendete Sechsfach-Dissolutionapparatur ermöglichte es, die nötige Anzahl an Einzeluntersuchungen für signifikante Aussagen durchzuführen. Zwei verschiedene Baumodelle erbrachten gut übereinstimmende Ergebnisse.
10. Ein Vergleich von Paddle- und Drehkörbchenmethode ergab für beide Methoden annähernd gleiche Aussagen über das Freisetzungsverhalten. Ein Faktor für die Übertragung gefundener Werte von einem Modell auf das andere muß jedoch für jede Rezeptur getrennt ermittelt werden. Die Angabe eines allgemein anwendbaren Faktors ist nach den vorliegenden Ergebnissen nicht zulässig. Eine tendenzielle Beurteilung von Depotpräparaten ist mit Hilfe dieser Methode möglich.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) DAKKURI, A. und A.C. SHAH
Pharm. Tech. 6, 67 (1982)
- (2) HERSEY, J.A.
Manuf. Chem. Aerosol News 40, 32 (1969)
- (3) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP XVIII, 1970
US Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md.
- (4) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP XXI, 1985
US Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md.
- (5) US PHARMACOPEIAL FORUM
Vol.6, No.5, 402 (1980)
- (6) BURGER, A.
Acta Pharm. Technol., 25, Suppl. 7, 107 (1979)
- (7) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M. und A. BURGER
Pharm. Ind., 34, 187 (1972)
- (8) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M. und A. BURGER
Pharm. Ind., 34, 353 (1972)
- (9) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M. und A. BURGER
Pharm. Ind., 34, 496 (1972)
- (10) HOLLENBACH, K. , K. PINTYE-HÓDI und G. KEDVESSY
Pharmazie, 35, 95 (1980)
- (11) TULADHAR, M. D., J. E. CARLESS und M. P. SUMMERS
J. Pharm. Pharmacol., 35, 208 (1983)
- (12) TULADHAR, M. D., J. E. CARLESS und M. P. SUMMERS
J. Pharm. Pharmacol., 35, 269 (1983)
- (13) BURGER, A., R. RAMBERGER und W. SCHMIDT
Pharmazie, 35, 711 (1980)
- (14) FORD, J. L. und M. H. RUBINSTEIN
Pharm. Acta Helv., 55, 1 (1980)
- (15) CHOWHAN, Z.T.
J. Pharm. Sci., 69, 1 (1980)
- (16) ALAM, A. S. und E. L. PARROT
J. Pharm. Sci., 60, 263 (1971)
- (17) JACOB, J. T. und E. M. PLEIN
J. Pharm. Sci., 57, 802 (1968)

- (18) KAHLIL, S. A. H., L. M. M. ALI und M. M. ABDEL-KHALEK
Pharmazie, 28, 659 (1973)
- (19) KAHLIL, S. A. H., L. M. M. ALI und M. M. ABDEL-KHALEK
Pharmazie, 28, 661 (1973)
- (20) NAKABAYASHI, K., T. SHIMAMOTO, H. MIMA und J. OKADA
Chem. Pharm. Bull., 29, 2051 (1981)
- (21) NAKABAYASHI, K., S. HANATANI und T. SHIMAMOTO
Chem. Pharm. Bull., 29, 2057 (1981)
- (22) TABORSKY-URDINOLA, C. J., V. A. GRAY und L. T. GRADY
Am. J. Hosp. Pharm., 38, 1322 (1981)
- (23) GRAF, E., A. H. GHANEM und H. MAHMOUD
Pharm. Ind., 47, 534 (1985)
- (24) GRAF, E., A. H. GHANEM und H. MAHMOUD
Pharm. Ind., 47, 773 (1985)
- (25) HORHOTA, S. T., J. BURGIO, L. LONSKI und C. T. RHODES
J. Pharm. Sci., 65, 1746 (1976)
- (26) CHOWHAN, Z. T.
J. Pharm. Pharmacol., 32, 10 (1980)
- (27) KNAPP, G. G. und D. P. PAGE
Am. J. Hosp. Pharm., 40, 623 (1983)
- (28) ONDARI, C. O., V. K. PRASAD, V. P. SHAH und C. T. RHODES
Pharm. Acta Helv., 59, 149 (1984)
- (29) KAHLIL, S. A. H., L. M. M. ALI und M. M. ABDEL-KHALEK
Pharmazie, 29, 38 (1974)
- (30) YORK, P.
Pharmazie, 32, 101 (1977)
- (31) AKBUĞA, J., A. ARI-ULUBELEN und G. BAYRAKTAR-ALPMEN
Pharmazie, 39, 560 (1984)
- (32) GOUDA, M. W., M. A. MOUSTAFA und A. M. MOLOKHIA
Int. J. Pharm., 5, 345 (1980)
- (33) HOBLITZELL, J. R., K. D. THAKKER und C. T. RHODES
Pharm. Acta Helv., 60, 28 (1985)
- (34) CZETSCH-LINDENWALD, H. von
Pharm. Ind., 26, 454 (1964)

- (35) GOUDA, H. W., M. A. MOUSTAFA und H. I. AL-SHORA
Int. J. Pharm., 18, 213 (1984)
- (36) JOHSON, B. F., P. V. McAULEY, P. M. SMITH und
J. A. G. FRENCH
J. Pharm. Pharmacol., 29, 576 (1977)
- (37) JACOB, J. T. und E. M. PLEIN
J. Pharm. Sci., 57, 798 (1968)
- (38) COFFMANN, H. D., W. C. CRABBS, E. H. JEFFERSON,
D. P. PAGE und B. J. WESTENBERGER
Am. J. Hosp. Pharm., 40, 2161 (1983)
- (39) THOMA, K. und R. SPENGLER
Pharm. Ztg., 122, 1973 (1977)
- (40) KHAN, K.A.
J. Pharm. Pharmacol., 27, 48 (1975)
- (41) KHAN, K. A. und C. T. RHODES
Pharm. Acta Helv., 47, 594 (1972)
- (42) REHM, K. D.
Pharm. Ztg., 126, 2421 (1981)
- (43) ARZNEISTOFFPROFILE
Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe
GOVI-Verlag, Frankfurt, 1981, 1982
- (44) CAMPAGNA, F.A., G. CURETON, R.A. MIRIGAN und
E. NELSON
J. Pharm. Sci., 52, 605 (1963)
- (45) DiSANTO, A. R. und K. A. DESANTE
J. Pharm. Sci., 64, 109 (1975)
- (46) TEMBO, A. V., M. R. HALLMARK, E. SAKMAR, H. G.
BACHMANN, D. J. WEIDLER und J. G. WAGNER
J. Pharmaco. Biopharm., 5, 257 (1977)
- (47) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP XX, 1980
US Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md.
p. 1292
- (48) CHOWHAN, Z. T. und L. PALAGYI
J. Pharm. Sci., 67, 1385 (1978)
- (49) DELPORTE, J. P.
Pharm. Ind., 41, 984 (1979)
- (50) THOMA, K. und R. OSCHMANN
Publikation in Vorbereitung

- (51) THOMA, K. und H. HECKENMÜLLER
Publikation in Vorbereitung
- (52) STRICKLAND, W. A. und M. MOSS
J. Pharm. Sci., 51, 1001 (1962)
- (53) THOMA, K. und U. HANSTEIN
Publikation in Vorbereitung
- (54) BURGER A.
Sci. Pharm., 43, 161 (1975)
- (55) STAHL, P. H.
Feuchtigkeit und Trocknen in der Pharmazeutischen
Technologie,
Dr. K. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1980
- (56) MOLOKHIA, A. M., M. A. MOUSTAFA und M. W. GOUDA
Drug Dev. Ind. Pharm., 8, 283 (1982)
- (57) THOMA, K. und R. SPENGLER
Publikation in Vorbereitung
- (58) Pharmacopeia Nordica, Editio Danica, Add. 68
Kopenhagen, 1968
- (59) DAK Preparater, Kopenhagen, 1963
- (60) HESS, H.
Pharm. Unserer Zeit, 6, 131 (1977)
- (61) GRIMM, W.
Pharm. Ind., 45, 715 (1983)
- (62) GRIMM, W.
Pharm. Ind., 45, 796 (1983)
- (63) PRASAD, V. K., V. P. SHAH, J. HUNT, E. PURICH,
P. KNIGHT und B. E. CABANA
J. Pharm. Sci., 72, 42 (1983)
- (64) COX, D. C. und W. B. FURMAN
J. Pharm. Sci., 73, 670 (1984)
- (65) DAKKURI, A. und A. C. SHAH
Pharm. Technol., 6, 28 (1982)
- (66) COX, D. C., W. B. FURMAN, L. K. THORNTON, T. W. MOORE
und E. H. JEFFERSON
J. Pharm. Sci., 72, 910 (1983)
- (67) GRADY, L. T.
Pharm. Ind., 45, 640 (1983)

- (68) OETZMANN, G.
Lehr- und Übungsbuch für die Rechnerserien cbm
4001 und cbm 8001
Verlag F. Vieweg & Sohn, Braunschweig, 1982
- (69) GOTTFRIED, B. S.
Programmieren mit BASIC
McGraw-Hill Book Comp., Düsseldorf, 1978
- (70) MARTIN, A. N., J. SWARBRICK und A. CAMMARATA
Physikalische Pharmazie
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1975
- (71) REMINGTON'S
Pharmaceutical Sciences, 17th Editon
Mack Publishing Company, Easton, 1980
- (72) HAGER'S
Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd. VIIa,
Springer Verlag, Berlin, 1971
- (73) KOCH, H. P.
Pharm. Acta Helv., 59, 98, 130, 178 (1984)
- (74) KITAZAWA, S., I. JOHNNO, S. TERAMURA und J. OKADA
J. Pharm. Pharmacol., 27, 765 (1975)
- (75) KITAZAWA, S., I. JOHNNO, T. MINOUCHI und J. OKADA
J. Pharm. Pharmacol., 29, 453 (1977)
- (76) KITAZAWA, S., I. JOHNNO, T. MINOUCHI und J. OKADA
J. Pharm. Pharmacol., 29, 585 (1977)
- (77) LANGENBUCHER, F.
Pharm. Ind., 38, 472 (1976)
- (78) KOCH, H. P. und G. HIRSCH
Pharm. Ztg., 127, 2523 (1982)
- (79) CHRISTENSEN, F. N., F. Y. HANSEN und H. BECHGAARD
J. Pharm. Pharmacol., 32, 580 (1980)
- (80) THOMA, K., U. HANSTEIN und C. D. HERZFELDT
Publikation in Vorbereitung
- (81) Pharmacopeial Forum
Vol. 7, No. 4, 1040, 1225 (1981)
- (82) Pharmacopeial Forum
Vol. 7, No. 2, 712 (1981)
- (83) F.I.P., Section for Control Laboratories and Section
of Industrial Pharmacists
Pharm. Ind., 43, 334 (1981)

- (84) VOEGELE, D., D. BROCKMEIER, B. C. LIPPOLD und
H. M. VON HATTINGBERG
Pharm. Ind., 45, 720 (1983)
- (85) VOEGELE, D., D. BROCKMEIER, H. M. von HATTINGBERG
und B. C. LIPPOLD
Acta Pharm. Technol., 29, 167 (1983)
- (86) The British Pharmacopœa 1980
London Her Majesty's Stationery Office, 1980
- (87) POSTI, J. und M. SALONEN
Acta Pharm. Fenn., 92, 113 (1983)
- (88) AYRES, J. W., H. HUANG und K. ALBERT
J. Pharm. Sci., 73, 1629 (1984)
- (89) JALSENJAK, I., C. F. NICOLAIDOU und J. R. NIXON
J. Pharm. Sci., 28, 912 (1976)
- (90) JALSENJAK, I., C. F. NICOLAIDOU und J. R. NIXON
J. Pharm. Sci., 29, 169 (1976)
- (91) THOMA, K. und H. HECKENMÜLLER
Pharm. Ind., 44, 521 (1982)
- (92) JORK, H. und L. KRAUS
Arbeitsblätter für die pharmazeutische Biologie
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 1975
- (93) Chromatographie in der Lebensmittelanalytik
Fa. Merck, Darmstadt
- (94) Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-
Chromatographie
Fa. Merck, Darmstadt, 1970
- (95) GOETZ, W., A. SACHS und H. WIMMER
Dünnschichtchromatographie,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1978
- (96) KLAUS, R. und J. RIPPHAHN
J. Chromat., 244, 99 (1982)

Lebenslauf

Thomas Wimmer

geboren am 26.09.1956 in Darmstadt,
Hessen als Sohn des Chemotechnikers
Hans Wimmer und seiner Ehefrau Sophie,
geb. Müller; seit 1985 verheiratet
mit Almut Wimmer, geb. Rösinger

Schulbildung:

1963 - 1966 Grundschule
Kyritz-Schule, Darmstadt
1966 - 1975 Gymnasium
Justus-Liebig-Schule, Darmstadt
Reifeprüfung : 7.5.1975

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie:

WS 1975/76 - SS 1979 an der Johann
Wolfgang Goethe-Universität in
Frankfurt am Main

Praktische Ausbildung:

Juli 1979 - Dezember 1979 in der
Engel-Apotheke, Darmstadt
Januar 1980 - Juni 1980 am Institut
für Galenische Pharmazie der Johann
Wolfgang Goethe-Universität in
Frankfurt am Main

Approbation als Apotheker:

3.7.1980

Wissenschaftliche Arbeit:

Juli 1980 - Juli 1985 unter An-
leitung von Prof. Dr. K. Thoma

Berufliche Tätigkeit:

Juli 1980 - April 1983 als teil-
zeitbeschäftigte wissenschaftliche
Hilfskraft, Mai 1983 - Dezember 1985
als vollbeschäftigte wissenschaft-
liche Hilfskraft am Lehrstuhl für
Pharmazeutische Technologie der
Ludwig-Maximilians-Universität in
München

